616-092
F62

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

FIZIOPATOLOGIE MEDICALĂ

FIZIOPATOLOGIE MEDICALĂ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

FIZIOPATOLOGIE MEDICALĂ

616-09:
F62

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

FIZIOPATOLOGIE MEDICALĂ

Vol.I

NOZOLOGIA GENERALĂ
PROCESE PATOLOGICE TIPICE

Curs teoretic

Sub redacția profesorului universitar *Vasile Lutan*

627361
UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚEANU"
BIBLIOTECA

Chişinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2002

CZU 616-092 (075.8)
F 62

Aprobat de Consiliul metodic central
al USMF *Nicolae Testemiţanu* cu nr.5 din 6.03.02

Autori: *Vasile Lutan, Tatiana Zorkin, Eleonora Borş, Valeriu Gafencu, Stela Todiraş, Anatol Vişnevschi, Oleg Galbur, Corneliu Hangan*

Recenzenţi: *Alexandru Robu,* profesor universitar
Victor Vovc, profesor universitar

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii
Lutan, Vasile.
Fiziopatologie medicală. Nozologia generală. Procese patologice tipice: Curs teoretic / Vasile Lutan. – Ch.: Centrul Ed.-Poligr. "Nicolae Testemiţanu" al USMF, 2002. – 508 p.
Bibliogr. – p. 507
ISBN 9975-945-97-X
616-092 (075.8)

În cursul teoretic este expusă caracteristica generală a fiziopatologiei (definiţia, sarcinile, obiectul şi metodele de studiu), etiologia, patogenia, nozologia şi sanogeneza generală, caracteristica proceselor patologice tipice celulare, tisulare, în organ şi integrale (cauzele, patogenia, manifestările şi consecinţele) şi interrelaţiile dintre procesele patologice la diferit nivel de organizare ierarhică a organismului.

Redactor coordonator: *Lidia Ciobanu*
Redactor: *Lidia Câssa*
Corector: *Aurelia Stratan*
Machetare computerizată: *Tatiana Pendus*

ISBN 9975-945-97-X

© C.E.P. *Medicina,* 2002
© V.Lutan ş.a., 2002

CUPRINS

PREFAȚĂ 8

NOZOLOGIA GENERALĂ

1. Caracteristica generală a fiziopatologiei – *prof. univ. V.Lutan* 10
1.1. Definiția fiziopatologiei ca știință și disciplină didactică 10
1.2. Structura și părțile componente ale fiziopatologiei 12
1.3. Sarcinile fiziopatologiei 14
1.4. Obiectul și metodele de studiu. Metoda experimentului fiziopatologic 14
1.5. Locul și importanța fiziopatologiei în procesul de instruire a medicilor 16
2. Etiologia generală – *prof. univ. V.Lutan* 18
2.1. Caracteristica cauzelor bolii 18
2.2. Caracteristica condițiilor apariției bolii 22
3. Patogenia generală – *prof. univ. V.Lutan* 24
3.1. Rolul factorului etiologic în procesul apariției și evoluției bolii. Leziunea ca substrat material al bolii 25
3.2. Rolul factorilor patogenetici în evoluția bolii. Interrelațiile de cauză și efect în evoluția bolii. Veriga principală a patogeniei. Cercul vicios 34
3.3. Rolul reactivității organismului în apariția și evoluția bolii 37
4. Nozologia generală – *prof. univ. V.Lutan* 46
4.1. Noțiune de sănătate și boală 46
4.2. Clasificarea bolilor 49
4.3. Perioadele evoluției bolii 50

4.4. Structura bolii 54
5. Sanogeneza generală – *prof. univ. V.Lutan* 57

PROCESE PATOLOGICE TIPICE

Procese patologice tipice celulare

6. Leziuni celulare – *prof. univ. V.Lutan, conf. A.Vişnevschi* . 62
6.1. Leziunile membranei celulare 65
6.2. Leziunile nucleului celular 85
6.3. Leziunile reticulului endoplasmatic 87
6.4. Leziunile mitocondriilor 88
6.5. Leziunile lizozomilor 91
6.6. Consecinţele şi manifestările generale ale leziunilor celulare 92
6.6.1. Enzimemia 93
6.6.2. Hiperkaliemia 95
6.6.3. Reacţia fazei acute 95
6.6.4. Febra – *conf. T.Zorkin* 98
6.6.5. Stresul – *conf. V.Gafencu* 112
7. Distrofia celulară – *prof.univ. V.Lutan* 121
8. Apoptoza – *prof.univ. V.Lutan* 131
9. Necroza – *prof.univ. V.Lutan* 134

PROCESE PATOLOGICE TIPICE TISULARE

prof. univ. V.Lutan

10. Dediferenţierea celulară 143
11. Dereglările procesului regenerativ 147
12. Hiperplazia. Hipertrofia 151
13. Atrofia 153
14. Sclerozarea 156

PROCESE PATOLOGICE TIPICE ÎN ORGANE

15. Inflamaţia – *prof.univ. V.Lutan* 162
15.1. Caracteristica generală 162
15.2. Etiologia inflamaţiei 164
15.3. Patogenia inflamaţiei 165
15.3.1. Alteraţia în procesul inflamator. Alteraţia primară. Alteraţia secundară 166

15.3.2. Mediatorii inflamației 172
15.3.3. Reacțiile vasculare în focarul inflamator 183
15.3.4. Exsudația în focarul inflamator 188
15.3.5. Emigrarea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza 190
15.4. Proliferarea și regenerarea în focarul inflamator 195
15.5. Interrelațiile dintre procesul inflamator și reactivitatea organismului 197
15.6. Modificările generale din organism în inflamație. Semnificația biologică a reacției inflamatorii 200
16. Procese patologice alergice – *prof. univ. V.Lutan* 201
16.1. Caracteristica generală a reacțiilor alergice 201
16.2. Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor 202
16.3. Patogenia reacțiilor alergice 204
16.3.1. Reacții alergice tip I 210
16.3.2. Reacții alergice tip II 218
16.3.3. Reacții alergice tip III 222
16.3.4. Reacții alergice tip V 229
16.3.5. Reacții alergice tip IV 230
16.4. Hipersensibilitate nespecifică 235
16.5. Reacții autoalergice 235
17. Dereglările circulației sanguine regionale – *dr. O.Galbur* 243
17.1. Hiperemia arterială 247
17.2. Hiperemia venoasă 255
17.3. Ischemia 260
17.4. Embolia 266
17.5. Staza sanguină 272
17.6. Tulburările reologiei sângelui 277
18. Dereglările schimbului capilaro-interstițial, limfogenezei și limfodinamicii – *conf.T.Zorkin, conf. V.Gafencu* 282
18.1. Reglarea schimbului capilaro-interstițial 282
18.2. Reglarea limfogenezei și limfodinamicii 284
18.3. Dereglările schimbului capilaro-interstițial 286
18.3.1. Edemele 286

18.4. Dereglările limfodinamicii 304

PROCESE PATOLOGICE TIPICE INTEGRALE

19. Dishomeostaziile metabolice – *prof. univ. V.Lutan* 307
19.1. Dishomeostaziile glucidice 309
19.1.1. Etiologia generală a dishomeostaziilor glucidice 309
19.1.2. Hipoglicemia 315
19.1.3. Hiperglicemia 321
19.1.4. Hipercetonemia 324
19.1.5. Galactozemia 327
19.1.6. Consecințele dishomeostaziilor glucidice ... 328
19.2. Dishomeostaziile lipidice 329
19.2.1. Etiologia generală a dishomeostaziilor lipidice 329
19.2.2. Hiperlipidemia 333
19.2.3. Hipercolesterolemia 340
19.2.4. Dereglările metabolismului lipidic în organe 345
19.3. Dishomeostaziile proteice 351
19.3.1. Etiologia generală a dismetabolismelor proteice 351
19.3.2. Dishomeostaziile proteice 356
19.4. Inanița – *conf. V.Gafencu* 359
20. Dishomeostaziile electrolitice – *conf. T.Zorkin, conf. V.Gafencu* 368
20.1. Dishomeostazia sodiului 368
20.2. Dishomeostazia potasiului 377
20.3. Dishomeostazia calciului 382
20.4. Dishomeostazia magneziului 389
20.5. Dishomeostazia fosfaților 391
20.6. Dishomeostazia clorului 394
21. Dishomeostaziile hidrice – *conf. T.Zorkin* 394
21.1. Modificările volumului lichidului intracelular şi extracelular 399
21.1.1. Hiperhidratarea 399

21.1.2. Deshidratarea 403
22. Dishomeostaziile acido-bazice – *conf. T.Zorkin* 410
22.1. Acidozele 416
22.2. Alcalozele 420
23. Dizoxiile generale – *conf. S.Todiraş, conf. A.Vişnevschi* .. 423
23.1. Hipoxia generală 425
23.2. Hiperoxia generală 439
24. Dishomeostaziile hormonale – *prof.univ. V.Lutan* 446
24.1. Hipo- şi hipercorticosteroidismul 446
24.2. Hipo- şi hipertiroidismul 452
24.3. Hipo- şi hiperparatiroidismul 455
25. Insuficienţa organelor vitale – *prof. univ. V.Lutan, conf.E.Borş, conf. S.Todiraş* 455
25.1. Insuficienţa circulatorie 456
25.2. Insuficienţa respiratorie 457
25.3. Insuficienţa hepatică 458
25.4. Insuficienţa renală 463
25.5. Dereglările activităţii nervoase. Coma 467
26. Dishomeostaziile termice – *dr. O.Galbur* 473
27. Şocul – *prof. univ. V.Lutan* 480
27.1. Stările terminale 492
27.2. Moartea biologică 502
27.3. Principiile patogenice de resuscitare 503
28. Moartea organismului – *dr. C.Hangan* 489

PREFAȚĂ

Cursul teoretic corespunde conceptului colectivului catedrei Fiziopatologie şi fiziopatologie clinică a Universității de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova despre predarea fiziopatologiei studenților facultăților de medicină generală, stomatologie şi farmacie.

Concomitent cu dezvoltarea şi perfecționarea metodologiei instruirii medicilor au evoluționat şi metodele de predare a disciplinelor preclinice, inclusiv a fiziopatologiei. Pe parcursul mai multor ani continuă procesul de căutare atât a formelor de instruire, cât şi a conținutului fiziopatologiei. Rezultatul acestor căutări au fost tentativele eşuate de contestare a fiziopatologiei ca disciplină didactică, aceasta fiind asimilată de patologia generală, disciplinele clinice. La fel de incorectă şi fără perspectivă este tentativa fiziopatologiei de a se expansiona în disciplinele clinice cu expunere detaliată şi cu amănunte clinice a entităților nozologice. Se pare că în definiția fiziopatologiei are loc confundarea a două noțiuni – fiziopatologia ca *disciplină didactică* preclinică în procesul de pregătire a medicilor şi fiziopatologia ca *ştiință fundamentală biologică şi medicală*. Rolul firesc al fiziopatologiei ca disciplină didactică preclinică urmează din definiția formulată inițial şi actuală până în prezent – studierea legităților generale ale originii, apariției, dezvoltării şi rezoluției *proceselor patologice*. Anume procesul patologic localizat la diferite niveluri de organizare ale organismului – molecular, celular, tisular, de organ şi integral – este în centrul atenției fiziopatologiei. Urmând acest scop fiziopatologia înzestrează studentul-

medic cu *alfabetul patologiei* – totalitatea de procese patologice elementare, a căror combinație formează bolile – entitățile nozologice. Deşi fiziopatologia ca ştiință medicală fundamentală studiază etiologia şi patogenia bolilor, elaborează principiile de profilaxie şi terapie etiotropă şi patogenetică a bolilor, sarcina ei în calitate de disciplină didactică nu constă în expunerea realizărilor fundamentale în domeniul medicinei clinice, ci în înzestrarea studenților cu cunoştințe moderne referitoare la procesele patologice elementare ca părți constituente ale bolilor, care vor fi studiate în cadrul disciplinelor clinice.

Spre deosebire de *Fiziopatologia fundamentală,* actualul curs teoretic este denumit *Fiziopatologia medicală*, ceea ce accentuează caracterul didactic, aplicativ al materialului, iar volumul informațiilor expuse corespunde nivelului de informare al studentului anului trei şi cunoştințelor necesare pentru activitatea practică a medicului.

Volumul actual cuprinde doar *fiziopatologia teoretică* (etiologia, patogenia, nozologia şi sanogeneza generală) şi *fiziopatologia generală* (procese patologice tipice). Expunerea totalității de procese patologice tipice urmează logica naturală a acestora cu evoluție de la celulă la nivelul integral al organismului.

În cursul teoretic nu au fost incluse date istorice, biografii celebre, analiza comparativă a concepțiilor ştiințifice, ci doar informații confirmate şi concepții viabile.

Autorii nutresc speranța că prezenta lucrare va fi utilă în primul rând pentru studenții facultăților de medicină, stomatologie şi farmacie, dar va suscita şi interesul medicilor. Ei vor fi de asemenea receptivi şi recunoscători pentru toate obiecțiile constructive şi opiniile studenților şi specialiştilor.

NOZOLOGIA GENERALĂ

1. Caracteristica generală a fiziopatologiei

1.1. Definiţia fiziopatologiei ca ştiinţă şi disciplină didactică
1.2. Structura şi părţile componente ale fiziopatologiei
1.3. Sarcinile fiziopatologiei
1.4. Obiectul şi metodele de studiu. Metoda experimentului fiziopatologic
1.5. Locul şi importanţa fiziopatologiei în procesul de instruire a medicilor

Fiziologia patologică (fiziopatologia) este o ştiinţă medicală fundamentală şi disciplină preclinică studiată în cadrul instruirii medicilor. Fiziopatologia derivă de la o ştiinţă mai generală şi cronologic primordială – patologia.

Patologia (din greceşte: *pathos* – suferinţă; *logos* – ştiinţă) e ştiinţa, care studiază legităţile generale ale originii, apariţiei, evoluţiei şi sfârşitului proceselor morbide şi complexul modificărilor biochimice, morfologice şi funcţionale la nivel molecular, celular, de organ, sistem şi organism. Patologia este o ştiinţă integrativă, care întruneşte mai multe discipline concrete: patobiochimia, morfopatologia, fiziopatologia, genetica, microbiologia, disciplinele clinice.

Patologia constă din următoarele compartimente: patologia teoretică, patologia generală, patologia specială şi patologia clinică.

Patologia teoretică – compartiment al patologiei, care studiază în aspect filozofic, biologic şi social legităţile generale ale originii, apariţiei, evoluţiei şi sfârşitului bolii şi determină esenţa acesteia. Or, patologia teoretică studiază boala ca o categorie filozofică, biologică şi socială.

Patologia generală – compartiment al patologiei, disciplină sintetică, care studiază legităţile generale ale originii, apariţiei, evoluţiei şi sfârşitului proceselor patologice tipice indiferent de cauza acestora, particularităţile de specie şi individuale ale organismului (sex, vârstă, constituţie ş.a.), localizarea în organe. Patologia generală studiază de asemenea complexul de modificări biochimice, morfologice şi funcţionale în cadrul proceselor patologice tipice. Convenţional patologia generală poate fi divizată în patobiochimia generală, morfopatologia generală şi fiziopatologia generală.

Patologia specială – compartiment al patologiei, disciplină sintetică, care studiază legile generale ale originii, apariţiei, evoluţiei şi sfârşitului proceselor patologice tipice localizate în fiecare sistem al organismului şi modificările biochimice, morfologice şi funcţionale specifice pentru aceste procese. Convenţional patologia specială poate fi divizată în patobiochimia specială, morfopatologia specială şi fiziopatologia specială.

Patologia clinică – compartiment al patologiei, disciplină sintetică, care studiază complexul de procese patologice din organe şi sisteme caracteristice pentru fiecare boală (entitate nozologică) şi complexul de manifestări clinice ale diferitelor boli.

Or, patobiochimia, morfopatologia şi fiziopatologia sunt părţi componente ale patologiei, sunt simetrice patologiei şi repetă structura acesteia, vizând însă respectiv studierea aspectelor biochimice, morfologice sau funcţionale ale proceselor patologice şi entităţilor nozologice.

Denumirea disciplinei fiziologia patologică este formată din substantivul *fiziologie* şi adjectivul *patologică*.

Fiziologia este disciplina teoretică, care studiază activitatea vitală a organismului sănătos – funcţionarea celulelor, ţesuturilor, organelor, sistemelor şi a întregului organism sănătos.

Fiziologia patologică (fiziopatologia) sau patologia funcţională studiază activitatea vitală a organismului bolnav – funcţionarea celulelor, ţesuturilor, organelor, sistemelor şi a întregului organism bolnav.

Or, de rând cu celelalte discipline citate mai sus, fiziopatologia este o parte componentă a patologiei, care studiază procesele patologice şi bolile în aspect funcţional.

1.2. Structura şi părţile componente ale fiziopatologiei

Deoarece fiziopatologia este parte componentă a patologiei, ea repetă structura acesteia. Astfel, structura şi părţile componente ale fiziopatologiei corespund simetric structurii patologiei. Fiziopatologia constă din *fiziopatologia teoretică* – nozologia generală, *fiziopatologia generală* sau procesele patologice tipice, *fiziopatologia specială* sau fiziopatologia sistemelor organismului bolnav şi *fiziopatologia clinică* sau *fiziopatologia organismului bolnav.*

Nozologia generală (din greceşte: *nozos* – suferinţă; *logos* – ştiinţă) studiază legile generale ale originii bolii (*etiologia* generală), evoluţiei bolii (*patogenia* generală), sfârşitului bolii (*sanogeneza, tanatogeneza*), structura bolii (nozologia propriu-zisă). La fel ca şi patologia teoretică, acest compartiment este explorat de fiziopatologie în cooperare cu alte ştiinţe (filozofia, biologia, sociologia).

Fiziopatologia generală studiază legile generale ale originii, apariţiei, evoluţiei şi rezoluţiei *proceselor patologice tipice*, care

au proprietăți comune indiferent de cauza provocatoare, specia biologică, localizarea procesului în diferite organe. Fiziopatologia generală studiază de asemenea modificările funcționale la nivel subcelular, celular, tisular, de organ în procesele patologice tipice. În funcție de nivelul localizării deosebim procese patologice tipice celulare, procese patologice tipice în țesuturi și organe, procese patologice tipice integrale. Procesele patologice tipice reprezintă "alfabetul" patologiei, iar combinația acestora și particularitățile lor în funcție de cauza provocatoare, proprietățile specifice biologice și individuale ale organismului, localizarea în diferite organe determină caracterul unic irepetabil al fiecărui caz de boală. În calitate de procese patologice tipice celulare evoluează leziunile celulare, distrofiile celulare, necroza celulară. Evoluția proceselor patologice celulare conduce la procese patologice tisulare – dediferențierea, atrofia, hipertrofia și hiperplazia. Din procesele patologice în organe fac parte dereglările circulației sanguine regionale, inflamația, procesele alergice, dereglările metabolismului capilaro-interstițial. Procesele patologice integrale se manifestă prin dishomeostazii (metabolice, hidrice, electrolitice, acido-bazice), dizoxii, insuficiența organelor vitale, moartea organismului. De menționat că și procesele patologice tipice sunt explorate de fiziopatologie în cooperare cu alte discipline medico-biologice – morfopatologia, patobiochimia, genetica, microbiologia etc.

Fiziopatologia specială studiază particularitățile apariției, evoluției și sfârșitul proceselor patologice tipice cu localizare concretă în diferite organe și sisteme ale organismului și manifestările funcționale la nivel subcelular, celular, tisular, de organ și de sisteme. Acest compartiment studiază procesele patologice tipice în sistemul nervos central, endocrin, cardiovascular, respirator, digestiv, excretor, reproductiv în cooperare cu morfopatologia, biochimia.

Fiziopatologia clinică studiază modificările funcționale la nivel subcelular, celular, tisular, de organ și sisteme în diferite *entități nozologice* (boli). Integrarea modificărilor funcționale cu cele morfologice și biochimice va constitui tabloul integral al bolii.

1.3. Sarcinile fiziopatologiei

Sarcinile fiziopatologiei sunt următoarele: studierea legilor generale ale originii, apariției, evoluției și rezoluției bolii ca categorie filozofică (*nozologia generală*); studierea legilor generale ale originii, apariției, evoluției și rezoluției proceselor patologice tipice (*fiziopatologia generală*); studierea particularităților apariției, evoluției, manifestărilor funcționale și sfârșitului proceselor patologice tipice cu localizare concretă în diferite organe și sisteme ale organismului (*fiziopatologia specială*); studierea modificărilor funcționale la nivel subcelular, celular, tisular, de organ, sistem și în organismul integru pe parcursul bolilor concrete (*fiziopatologia clinică*).

1.4. Obiectul și metodele de studiu. Metoda experimentului fiziopatologic

Obiectul general de studiu al tuturor disciplinelor ce constituie patologia, inclusiv și al fiziopatologiei, este organismul bolnav. Cronologic, din momentul instituirii ca disciplină experimentală, obiectul primordial de studiu al fiziopatologiei au fost animalele de laborator. Studiile efectuate pe animalele de laborator au furnizat informații esențiale despre procesele patologice și bolile experimentale, care, fiind extrapolate și ajustate la organismul uman, au constituit baza teoretică a patologiei și terapiei experimentale. Actualmente, concomitent cu implementarea în practică a metodelor neinvazive de investigații, în focarul cerce-

tărilor tot mai frecvent se află omul bolnav. Or, se poate afirma că obiectul de studii al fiziopatologiei moderne sunt atât animalele de laborator cu procese patologice reproduse experimental, cât şi omul îmbolnăvit spontan.

Întru realizarea sarcinilor anunţate principala metodă de cercetare a fiziopatologiei a fost şi continuă să rămână metoda *experimentului fiziopatologic*. Esenţa experimentului fiziopatologic constă în reproducerea, modelarea bolilor omului la animalele de laborator. Actualmente experienţele fiziopatologice se efectuează şi pe organe izolate (cord, stomac, muşchi), culturi celulare, celule izolate (celule nervoase, musculare, endocrine), organite celulare (mitocondrii, lizozomi). Efectuat în condiţii acute sau cronice cu utilizarea metodelor suplimentare (biochimice, fiziologice, histologice, microbiologice, hematologice, imunologice, clinice) experimentul permite obţinerea informaţiilor complexe despre modificările patologice începând cu nivelul molecular şi terminând cu nivelul organismului integru.

Experimentul fiziopatologic parcurge câteva etape. Prima etapă este cea preliminară, de pregătire, în care experimentatorul defineşte experimentul preconizat, stipulează scopurile şi sarcinile experimentului, formulează întrebările, la care urmează să obţină răspuns. Etapa a doua include alegerea modelului adecvat al procesului patologic sau al bolii, care corespunde maxim procesului natural întâlnit la om. De asemenea la această etapă are loc selectarea metodelor de cercetări în conformitate cu scopul şi sarcinile experimentului. În etapa a treia se formulează algoritmul experimentului, se determină succesiunea intervenţiilor asupra obiectului, indicii funcţionali, care urmează a fi înregistraţi. În etapa a patra se efectuează prelucrarea informaţiilor obţinute în experiment – descifrarea masivului de date şi transformarea acestora în unităţi acceptate, biometria, care permite sesizarea veridicităţii modificărilor înregistrate, analiza corelaţională, care

dezvăluie dinamica procesului, interpretarea informațiilor obținute, formularea concluziilor. Cu această etapă se finisează experimentul fiziopatologic. Ulterior urmează a fi realizată cea mai importantă sarcină, și anume extrapolarea datelor obținute pe animale de laborator în modelul artificial al bolii asupra omului bolnav de o maladie spontană naturală. Această extrapolare necesită evidența particularităților biologice ale omului și animalului de laborator utilizat în experiment, coerența modelului bolii cu prototipul natural al ei, informativitatea și veridicitatea indicilor studiați etc. Doar un studiu minuțios și îndelungat poate confirma sau contesta identitatea procesului patologic natural și a celui artificial, ceea ce va și determina valoarea rezultatelor obținute în experiment.

Dotarea medicinei clinice cu metode neinvazive, care permit studierea profundă a proceselor vitale la diferite niveluri de organizare a organismului uman bolnav, constituie un arsenal viguros în studierea proceselor patologice nemijlocit la om și accelerează validarea datelor experimentale în medicina practică.

1.5. Locul și importanța fiziopatologiei în procesul de instruire a medicilor

Fiziopatologia în calitate de disciplină preclinică în procesul instruirii medicilor este în relații strânse cu alte discipline. Unele dintre acestea precedă fiziopatologiei, pregătind premisele teoretice pentru studierea proceselor patologice și a bolilor (histologia, biochimia, genetica, fiziologia, microbiologia ș.a.). Alte discipline sunt studiate concomitent cu fiziopatologia, integrându-se și formând patologia (de ex., morfopatologia). A treia categorie de discipline sunt cele clinice, care succedă fiziopatologia (boli interne, chirurgicale, infecțioase ș.a.). Astfel, fiziopatologia este o disciplină preclinică, care formează la viitorii medici viziunea științifică referitor la esența bolii, definește procesele pato-

logice tipice, care constituie elementele de bază ale bolilor ("alfabetul" patologiei medicale), formează elemente de raţiune clinică şi-i pregăteşte pentru asimilarea disciplinelor clinice.

Încheind studierea fiziopatologiei, studentul trebuie să cunoască informaţiile general-biologice şi filozofice referitor la esenţa bolii drept categorie filozofică, biologică şi socială, aceasta constituind conceptul general filozofic al medicului: să cunoască legităţile generale ale originii, apariţiei, evoluţiei, rezolutiei şi manifestările funcţionale ale celor mai răspândite procese patologice tipice ("alfabetul" patologiei clinice); să cunoască mecanismele patogenetice şi sanogenetice principale şi modificările funcţionale la nivel celular, de organ, sistem şi al organismului integru în cele mai răspândite boli (fiziopatologia clinică). Fiziopatologia formează modul dialectic de gândire clinică şi dotează studentul cu unele dexterităţi practice. La finele studierii fiziopatologiei studentul trebuie să poată organiza efectuarea experimentului fiziopatologic, să interpreteze analitic şi sintetic rezultatele investigaţiilor paraclinice şi de laborator (hemograme, analize de urină, suc gastric şi duodenal, electrocardiograme, spirograme ş.a.). Realizarea acestor sarcini asigură însuşirea succesivă a disciplinelor clinice ulterioare şi formarea conceptului profesional-ştiinţific al medicului.

627361
UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIŢEANU"
BIBLIOTECA

2. Etiologia generală

2.1. Caracteristica cauzelor bolii
2.2. Caracteristica condiţiilor apariţiei bolilor

Etiologia (din greceşte *aitia* – cauză; *logos* – ştiinţă) se traduce literalmente ca ştiinţa despre cauză (a bolii). Actualmente etiologia se defineşte ca ştiinţă şi compartiment al fiziopatologiei, care studiază cauzele şi condiţiile apariţiei bolilor. Or, etiologia răspunde la întrebarea: *De ce* este provocată boala?

În cadrul noţiunii *etiologie* se evidenţiază etiologia generală şi etiologia specială.

Etiologia generală se defineşte ca ştiinţa şi unul din compartimentele fiziopatologiei teoretice (a nozologiei), care studiază legile generale ale originii bolii, interrelaţiile şi interacţiunea cauzei, condiţiilor exogene şi endogene în originea bolii. Or, etiologia generală studiază doar acele legi, care sunt comune pentru originea tuturor bolilor. În contrast, etiologia specială cercetează legile originii, cauzele şi condiţiile apariţiei fiecărei boli concrete şi este prerogativa disciplinelor clinice.

Boala în context etiologic se defineşte ca rezultanta interacţiunii dintre cauză şi organismul viu în anumite condiţii.

2.1. Caracteristica cauzelor bolii

Cauza bolii poate fi orice substanţă, energie sau informaţie, care interacţionează cu organismul omului (o complexitate de substanţe, energii şi informaţii) şi provoacă modificări structurale şi dereglări funcţionale. Cauza, la fel ca şi efectul, sunt doar categorii abstracte, manifestându-se în mod concret în diferite condiţii. Orice substanţă, energie sau informaţie devine cauză doar în momentul, când, interacţionând cu altă substanţă, energie sau informaţie din organismul uman, provoacă un efect.

Acest moment dialectic trezeşte şi anumite colizii semantice, în special pentru diferenţierea noţiunilor de factor etiologic şi cauză. Factorul etiologic este complexitatea cauzei şi a condiţiilor în momentul când, interacţionând cu organismul, provoacă boala. (De menţionat că în ultimul timp uneori noţiunile de cauză şi factor etiologic se echivalează).

Teoretic orice substanţă, energie sau informaţie interacţionând cu organismul poate provoca boala, însă în realitate probabilitatea aceasta variază de la zero până la 100%. Cunoaşterea acestei probabilităţi de către medic este un mijloc de prognosticare a morbidităţii. Multitudinea şi diversitatea factorilor materiali (substanţe, energie, informaţie), care ar evolua în calitate de cauze eventuale ale bolilor necesită o sistematizare a acestora.

Clasificarea factorilor ce pot servi drept cauze pentru dezvoltarea bolilor se face în funcţie de numeroase criterii, predominant de o importanţă pragmatică.

A. Clasificarea după origine:

a*) cauze exogene* – rezidă în afara organismului, în mediul ambiant; constituie majoritatea covârşitoare a cauzelor bolilor;

b) *cauze endogene* – rezidă în însăşi organism, prezentând anumite defecte sau particularităţi ale structurii şi funcţiilor organismului.

Cunoaşterea originii cauzei bolii este importantă pentru profilaxia acestora şi pentru strategia terapeutică. Astfel, bolile cauzate de factorii exogeni pot fi preîntâmpinate prin ameliorarea ambiantului, în timp ce bolile cauzate de factori endogeni (de ex., bolile ereditare) necesita o profilaxie specifică.

B. Clasificarea după natura factorilor cauzali:

a) *factori mecanici* – acţionează prin intermediul energiei mecanice potenţiale (compresie) sau cinetice (acceleraţie pozitivă sau negativă, compunerea forţelor ş. a.); rezultanta acţiunii sunt modificările structurii organismului – traumele mecanice;

b) *factori fizici* – acționează prin intermediul energiei fizice a mişcării atomilor (energia termică), a particulelor elementare (electroni, protoni, neutroni), a undelor electromagnetice (lumina, razele ionizante), a câmpurilor (electric, magnetic, gravitațional); rezultanta acțiunii factorilor fizici sunt traumele fizice – combustii termice, congelații, boala actinică, formarea de radicali liberi ş.a.;

c) *factori chimici* – acționează prin inițierea de reacții chimice cu substanțele proprii ale organismului, caracterul cărora depinde de natura chimică a substanței şi pot fi reacții de oxidare, reducere, neutralizare, decarboxilare, dezaminare ş.a.; rezultanta acțiunii factorilor chimici este dereglarea homeostaziei biochimice a organismului;

d) *factori informaționali* – factori, care posedă informație biologic semnificativă pentru organism şi acționează asupra sistemelor de recepție a informației ale organismului (mediatori, hormoni, antigeni);

e) *factori biologici* – diferite ființe vii (virusuri, bacterii, fungi, protozoare, metazoare), care acționează asupra organismului omului în mod complex prin intermediul energiei mecanice, fizice, chimice sau prin intermediul informațiilor (antigene, substanțe biologic active);

f) *factori psihogeni* – o clasă particulară de factori informaționali, care acționează prin intermediul conştiinței (semnalele lingvistice); factorii psihogeni nu posedă acțiune nocivă directă, ci acționează asupra organismului prin intermediul psihicului – acțiune psiho-somatică;

g) *factori sociali* – interrelațiile dintre oameni, care determină poziția ierarhică a persoanei în societate; pierderea de către persoană a poziției ierarhice în societate prezintă un factor patogen (stresogen) puternic apt să provoace infarctul miocardic, ulcerul gastric, hipertensiunea arterială, hipertiroidismul ş.a.

C. Clasificarea după potențialul patogen:

a) factori indiferenți pentru organism; aceşti factori nu provoacă în organism nici un fel de modificări sau reacții (de ex., gazele inerte din atmosferă), iar posibilitatea provocării bolilor de către acțiunea propriu-zisă a factorilor indiferenți este zero. Acționând însă repetat, concomitent cu alt factor patogen aceştia pot declanşa ulterior boala prin mecanismul reflex condiționat;

b) *factori fiziologici* – acționând asupra organismului în diapazonul optim de intensitate şi durată provoacă reacții rezonabile, fiziologic adecvate atât calitativ, cât şi cantitativ, vizând menținerea homeostaziei şi, prin urmare, adaptarea organismului; factorii fiziologici devin patogeni doar atunci, când depăşesc diapazonul fiziologic de intensitate şi durata acțiunii, acționează asupra organismului sensibilizat (de ex., în alergie) sau declanşează boala prin mecanismul reflex condiționat;

c) factori convențional patogeni – factorii, care devin nocivi doar într-un anturaj de condiții anumite, fie că aceste condiții amplifică acțiunea cauzei, fie că diminuează rezistența organismului, deci, produc dezechilibrarea «coexistentei paşnice» a organismului cu factorul convențional patogen (de ex., microflora saprofită din tractul digestiv). Este uşor de observat că probabilitatea îmbolnăvirii sub acțiunea factorilor convențional patogeni variază într-un şir larg;

d) factori patogeni – factorii, care provoacă boala în orice condiții cu o probabilitate aproape absolută egală cu 100%.

D. Clasificarea după topografia acțiunii asupra organismului:

a) *acțiune generală* orientată concomitent spre întregul organism, când eventual toate structurile organismului sunt expuse acțiunii patogene a factorului nociv (factorii cosmici, gravitația). La rândul lor, factorii generali pot exercita *acțiune izotropă* cu intensitate egală şi leziuni uniforme ale tuturor structurilor aflate

în zona de acțiune (de ex., câmpul gravitațional) și *acțiune anizotropă sau tropă* – acțiune direcționată selectiv asupra anumitelor structuri (de ex., acțiune hepatotropă, cardiotropă, nefrotropă, neurotropă, psihotropă a substanțelor chimice în toxemia generală).

b) *acțiune locală*, limitată de o structură anumită – organ, regiune anatomică.

Proprietatea comună pentru toate cauzele bolilor (factori patogeni, factori nocivi) este capacitatea acestora de a modifica homeostazia biochimică, structurală, funcțională, informațională, psihică și socială a omului.

Rolul cauzei în originea bolii este decisiv, determinant. Cauza determină însăși posibilitatea apariției bolii și caracterul specific al acesteia. Determinismul relațiilor dintre cauza și boală nu poartă un caracter absolut. Astfel în lipsa cauzei apariția bolii este imposibilă, însă prezența cauzei nu face inevitabilă apariția bolii. Relațiile dintre cauză și boală ar putea fi formulate în expresia următoare: *în lipsa cauzei boala nu apare; la acțiunea cauzei boala p o a t e să apară.* Probabilitatea apariției bolii la acțiunea cauzei depinde în mare măsură de prezența celui de-al doilea element al etiologiei și anume a condițiilor.

Cunoașterea cauzei bolilor este baza teoretică a *profilaxiei specifice*, orientate spre evitarea acțiunii cauzei asupra organismului. Cunoașterea cauzei este de asemenea și baza *terapiei specifice* axate spre înlăturarea cauzei din organism deja după declanșarea bolii. Atât profilaxia, cât și terapia specifică este eficientă pentru fiecare boală în parte.

2.2. Caracteristica condițiilor apariției bolii

Condiția este substanța, energia sau informația, care nemijlocit nu provoacă boala, însă însoțește acțiunea cauzei și poate să favorizeze sau să împiedice acțiunea acesteia. Pornind de la

principiul antropocentrismului acceptat în medicină (în centru este situat omul), condiţiile, care împiedică acţiunea cauzei şi apariţia bolii se numesc favorabile (pentru om), iar cele, care facilitează acţiunea cauzei şi contribuie la apariţia bolii – nefavorabile (pentru om).

În funcţie de originea şi sediul (proveniența) lor, condiţiile se divizează în *exogene* şi *endogene*. *Condiţiile exogene* sunt parte componentă a mediului ambiant – atmosfera, hidrosfera, tehnosfera, sociosfera, acţiunile cosmice (macroecologia), condiţiile de trai (microecologia), condiţiile profesionale, alimentaţia ş.a. *Condiţiile endogene* rezidă în însăşi organism, sunt proprietăţile organismului – ereditatea, constituţia, reactivitatea, componenţa mediului intern, metabolismul, particularităţile morfo-funcţionale ale tuturor sistemelor şi organelor.

Cât priveşte natura lor, atât condiţiile interne cât şi cele externe, pot fi mecanice, fizice, chimice, informaţionale, biologice.

După cum se vede, condiţiile drept categorie dialectică poartă un caracter concret: unul şi acelaşi factor (substanţă, energie, informaţie) în anumite circumstanţe poate evolua atât în rol de cauză, cât şi în rol de condiţie pentru apariţia bolii.

Rolul condiţiilor constă în crearea posibilităţii (sau imposibilităţii) de a realiza acţiunea cauzei şi de a provoca boala.

Cunoaşterea condiţiilor este baza teoretică pentru profilaxia nespecifică şi terapia nespecifică. *Profilaxia nespecifică* eficientă pentru mai multe sau majoritatea bolilor constă în crearea de condiţii favorabile exogene şi endogene, care ar împiedica acţiunea cauzei asupra organismului încă până la declanşarea bolii. Din aceste condiţii fac parte repausul fizic, condiţiile optime microclimaterice, alimentaţia calitativă, consumul de vitamine, microelemente, adaptogene, stimulatoare generale nespecifice ş.a. Aceiaşi factori enumeraţi mai sus pot servi şi ca remedii pentru *terapia nespecifică* deja după declanşarea bolii în scopul

amplificării efectului terapiei specifice. Or, noțiunea de etiologie are importanță atât pentru formarea conceptuală a medicului, cât și importanță pur pragmatică.

3. Patogenia generală

3.1. Rolul factorului etiologic în procesul apariției bolii. Leziunea ca substrat material al bolii
3.2. Rolul factorilor patogenetici în evoluția bolii. Interelațiile de cauză și efect. Veriga principală a patogeniei. Cercul vicios
3.3. Rolul reactivității organismului în evoluția bolii

Patogenia (din greceşte *pathos* – suferință; *logos* – știința) este știința și unul din compartimentele fiziopatologiei teoretice, care studiază mecanismele apariției, dezvoltării și rezoluției bolii. Patogenia răspunde la întrebarea: *Cum* apare, se dezvoltă și se sfârșește boala?

La fel ca și în cazul etiologiei distingem două noțiuni de patogenie: patogenia generală și patogenia specială. *Patogenia generală* este un compartiment al fiziopatologiei teoretice, care studiază mecanismele generale ale apariției, evoluției și sfârșitului proceselor patologice tipice și ale bolilor. Aceste legi sunt comune pentru majoritatea bolilor și poartă un aspect abstract, teoretic, filozofic. *Patogenia specială* studiază legile apariției, evoluției și sfârșitului fiecărei boli concrete, ținând cont de factorul etiologic, organul, în care se dezvoltă boala, proprietățile individuale ale organismului. Patogenia specială este prerogativa disciplinelor clinice, care studiază bolile respective (boli interne, boli chirurgicale, boli infecțioase ș.a.).

Dintre legitățile generale comune pentru toate procesele patologice şi toate bolile, indiferent de cauza provocatoare, specia biologică, localizarea procesului patologic fac parte următoarele:

a) legitățile interacțiunii cauzei provocatoare şi organismul în procesul apariției bolii; rolul factorului etiologic în procesul apariției şi evoluției bolii;

b) legitățile interrelațiilor dintre factorii patogenetici; rolul factorilor patogenetici în evoluția bolii;

c) rolul reactivității organismului în apariția şi evoluția bolii.

3.1. Rolul factorului etiologic în procesul apariției bolii. Leziunea ca substrat material al bolii

Efectele primare ale acțiunii cauzei asupra organismului şi punctul de start al bolii sunt *leziunile.*

Leziune se numeşte orice dereglare persistentă şi irecuperabilă a homeostaziei organismului – biochimice, structurale, funcționale, psihice. Concret dishomeostazia se manifestă prin dezintegrarea structurii şi dereglarea funcției. (Din aceste considerente cauza se mai numeşte *factor patogen* (*pathos* – boală + *genesis* – a da naştere), factor nociv, factor lezant. Astfel patogenitatea cauzei este determinată de capacitatea acesteia de a provoca leziunea organismului, iar leziunea reprezintă efectul nemijlocit, primordial al acțiunii cauzei bolii şi concomitent primul *factor patogenetic*, absolut indispensabil pentru desfăşurarea completă şi evoluția ulterioară a bolii (Factor patogenetic – factorul ce aparține patogeniei, menține dezvoltarea bolii).

Leziunea este substratul material al oricărei boli. Specificul leziunii depinde de proprietățile cauzei provocatoare, iar specificul bolii – de specificul leziunii.

Clasificarea leziunilor se efectuează în funcție de mai multe criterii.

A. În funcție de proprietățile (natura) factorului nociv și caracterul leziunilor:

a) leziuni mecanice provocate de factorii mecanici (distrucția, dezintegrarea formațiunilor structuralizate ale organismului – organite celulare, celule, țesut, organe ș.a.);

b) leziuni fizice provocate de factorii fizici (denaturare termică a substanțelor organice, ionizarea moleculelor, formarea radicalilor liberi și peroxidarea substanțelor proprii, polarizarea celulelor ș.a.);

c) leziuni chimice provocate de substanțe chimice (dezintegrarea sau transformarea chimică a substanțelor din componența organismului);

d) leziuni complexe mecanice, fizice, chimice, antigenice, informaționale provocate de *factorii biologici;*

e) dereglări psihice provocate de factorii psihogeni, iar ulterior și leziuni somatice survenite prin mecanismul psiho-somatic.

De menționat că efectele acțiunii factorului patogen poartă amprenta specificului acestuia.

B. *În funcție de localizarea leziunii la diferite niveluri ierarhice de organizare a organismului:*

a) *leziuni "atomare"* – modificarea structurii elementare a atomilor din componența organismului la acțiunea asupra lor a energiilor înalte. La acțiunea razelor sau particulelor ionizante se produce ionizarea atomului cu pierderea sau acapararea electronilor și cu formarea respectiv a perechilor de ioni pozitivi și negativi; la acțiunea neutronilor are loc absorbția acestora de către atomii stabili cu transformarea în elemente nestabile, radioactive. Aceste modificări primare ale structurii atomilor pot antrena modificări secundare, de exemplu, leziuni moleculare, radioactivitate indusă cu leziuni radiaționale ș.a. Totalitatea de *le-*

ziuni "atomare" s-ar putea denumi convenţional «patologie atomară».

b) *leziuni moleculare* – modificări în structura primară, secundară, terţiară sau cuaternară a moleculelor, în special a celor complexe ca proteinele, lipo- şi glicoproteinele, ADN, ARN, enzimele, hemoglobina, imunoglobulinele, receptorii ş.a. Totalitatea de boli, care au la bază leziuni moleculare întrunesc *patologia moleculară* cu aşa compartimente, ca bolile ereditare genice, mutaţiile genice, hemoglobinopatiile, enzimopatiile, receptoropatiile, membranopatiile, imunopatiile.

c) *leziuni subcelulare* – afectarea organitelor celulare în mod selectiv sau nespecific de diferiţi factori patogeni: membranele citoplasmatice, care sunt primele ţinte ale acţiunii factorilor patogeni şi sunt lezate de majoritatea acestora, antrenând leziuni secundare ale altor organite celulare, nucleul şi aparatul genetic la acţiunea mutagenelor în diferite boli ereditare, lizozomii cu eliberarea de enzime lizozomale şi autoliza ulterioară a celulei, mitocondriile cu dereglările proceselor de fosforilare oxidativă, generare sau conservare a energiei, aparatul Golgi. Deoarece celula este o structură complexă cooperatistă, leziunea oricăror organite conduce la dezintegrarea celulei ca sistem biologic.

d) *leziuni celulare* – sunt consecinţă directă a leziunilor irecuperabile a structurilor subcelulare; totalitatea de leziuni celulare constituie patologia celulară (de ex., distrofiile celulare, necroza).

e) *leziuni tisulare* sau sistemice – afectarea selectivă concomitentă a celulelor de origine unică, indiferent de localizarea acestora: osteopatiile (osteoporoza, osteodistrofia), miopatiile (afectarea muşchilor striaţi în miastenie), afectarea sistemului sanguin (eritrocitoza primară absolută, limfoleucozele, mieloleucozele), a ţesutului conjunctiv (colagenozele), epiteliului (avitaminoza A) ş.a.

f) *leziuni la nivelul organismului integru (leziuni integrale)* – afectarea concomitentă a tuturor structurilor organismului (boala actinică, hipoxia, intoxicații, șoc ș.a.).

Boala poate să debuteze cu acțiunea factorului patogen la orice nivel de organizare a organismului, însă oricare ar fi nivelul ierarhic lezat de acțiunea nemijlocită a cauzei în consecință apar efecte pe scară ascendentă, până la dereglări integrale, pentru ca acestea să provoace noi dereglări și leziuni în direcție descendentă până la nivel celular. În acest context boala este totalitatea de procese patologice situate la toate nivelurile de organizare a organismului.

C. În funcție de consecutivitatea apariției leziunilor:

a) leziuni primare apărute nemijlocit ca efect al acțiunii factorului patogen;

b) leziuni secundare provocate consecutiv de acțiunea leziunilor primare. Acestea, la rândul lor, cauzează alte leziuni, pentru ca și ele să provoace al treilea val de leziuni ș.a. Totalitatea de leziuni ulterioare provocate de efectele acțiunii factorului nociv provocator de boală constituie leziunile secundare. Este ușor de observat faptul că boala niciodată nu se limitează doar la leziunile primare, ci include și leziuni secundare, care le depășesc ca volum pe cele primare.

Or, substratul material al tuturor bolilor sunt diversele leziuni provocate primordial de factorul nociv, iar ulterior și de efectele acțiunii acestuia. Între leziunile primare și cele secundare se instalează interrelații dialectice de cauză și efect cu transformarea efectului în cauză nouă, ceea ce conduce la autoamplificarea și expansia în progresie a leziunilor.

Importanța pragmatică a postulatului despre relațiile dintre procesele primare și secundare constă în posibilitatea aplicării procedeelor terapeutice, care vor înlătura atât leziunile primare provocate de factorul nociv, cât și procesele secundare cu sem-

nificație negativă pentru organism. De exemplu, în procesul inflamator se aplică atât terapie antimicrobiană, cât şi oprimarea efectelor secundare, ca hiperemia şi exsudația exagerată.

D. În funcție de câmpul afectat:

a) *leziuni locale*, regionale – cuprind o structură anatomică delimitată (parte de organ, organ, regiune anatomică);

b) *leziuni generale* – cuprind concomitent mai multe regiuni sau chiar întreg organismul.

Între leziunile locale şi cele generale se instalează anumite corelații dialectice.

Pe parcursul bolii indiferent de nivelul leziunilor (atomar, molecular, subcelular, celular), de debutul bolii (cu leziuni localizate sau generalizate) are loc o îmbinare de leziuni locale şi generale prin *generalizarea* modificărilor locale şi *localizarea* modificărilor generale. În acest context orice boală reprezintă *un ansamblu de modificări locale şi generale.*

La acțiunea locală a factorului nociv inițial are loc afectarea structurilor din zona de acțiune a acestuia, însă ulterior apar leziuni situate în afara zonei supuse acțiunii patogene. Astfel de fenomen se *numeşte generalizarea procesului local.*

Căile şi mecanismele generalizării procesului patologic sunt următoarele:

a) *mecanismul neurogen:* leziunile primare locale prin intermediul sistemului nervos (receptori, căi aferente, centri nervoşi, căi eferente) inițiază diferite reflexe animale şi vegetative cu reacții din partea organelor efectoare, care nu au fost nemijlocit lezate de factorul patogen; o altă cale neurogenă este transportul axonal neuronal al toxinelor (tetanos) sau al infectului (rabia) spre sistemul nervos central cu generalizarea efectelor patologice;

b) *mecanismul hematogen* – diseminarea toxinelor, germenilor patogeni cu torentul sanguin din zona afectată primar în or-

ganele distanțate și implicarea acestora în procesul patologic, care devine astfel general (de ex., toxemia, septicemia ș.a.);

c) *mecanismul limfogen* – vehicularea cu torentul limfatic a toxinelor, germenilor patogeni, celulelor blastomotoase din focarul local primar în organele distanțate de acesta cu apariția focarelor secundare multiple (de ex., metastazarea procesului septic, a tumorilor maligne);

d) *generalizarea prin continuitate* – răspândirea procesului patologic din focarul primar spre structurile limitrofe prin contact direct (de ex., procesul inflamator purulent localizat în ficat poate afecta prin contact direct diafragma, iar mai apoi și plămânul);

e) *mecanismul funcțional* – abolirea funcției unui organ afectat izolat induce dereglări în alte organe dependente de această funcție (de ex., subalimentația organismului cu oxigen din cauza afecțiunii plămânului induce modificări hipoxice în toate organele consumatoare de oxigen).

În cazul acțiunii vaste a factorului patogen, care cuprinde în egală măsură și intensitate organismul întreg, nu toate structurile organismului sunt afectate în același grad: unele organe sunt afectate într-o măsură mai mare comparativ cu celelalte. Afectarea preferențială a unor structuri la acțiunea generalizată a factorului nociv poartă denumirea de *localizarea procesului patologic*.

Căile și mecanismele de localizare sunt următoarele:

a) localizarea ca rezultat al *sensibilității diferite* a structurilor organismului la acțiunea nocivă a factorului patogen (vulnerabilitatea diferită). Astfel, la acțiunea razelor ionizante asupra întregului organism cele mai vulnerabile, și respectiv cele mai lezate, sunt țesuturile cu o activitate mitotică înaltă (de ex., organele hematopoietice, epiteliul intestinal, epiteliul germinativ), din care cauză anume aici sunt localizate preponderent afecți-

unile radiaționale; la acțiunea generală a hipoxiei atmosferice cei mai vulnerabili sunt neuronii corticali, ceea ce şi provoacă moartea acestora înaintea altor celule;

b) localizarea *prin excreția* de către anumite organe a unor toxine exogene şi acumularea acestora până la concentrații nocive – astfel are loc lezarea preponderentă a rinichilor în intoxicațiile generale cu mercur, a tractului digestiv în intoxicația cu plumb;

c) localizarea prin mecanismul *tropismului* – o afinitate specifică a factorului patogen fața de diferite structuri, mediată de prezența receptorilor specifici factorului patogen (sensibilitatea SNC şi a organelor inervate la acțiunea mediatorilor respectivi, sensibilitatea organelor-țintă la acțiunea hormonilor), a antigenelor (sensibilitatea celulelor depozitare de anticorpi la acțiunea antigenelor în anafilaxie ş.a.), prin microecologie favorabilă (de ex., bila reprezintă un mediu nutritiv selectiv pentru salmonele).

Or, indiferent de debutul procesului patologic (local sau general), boala reprezintă o îmbinare inseparabilă de leziuni locale şi generale. În această viziune *boala este un proces general, însă cu o localizare predominantă într-o structură sau alta.*

Importanța pragmatică a postulatului despre relațiile dintre procesele locale şi cele generale constă în formularea strategiei terapeutice. Astfel, în fiecare boală medicul aplică atât procedee terapeutice topice, orientate spre lichidarea fenomenelor locale, cât şi terapie generală, orientată spre lichidarea fenomenelor patologice generale din organism.

E. În funcție de caracterul predominant al leziunilor:

a) modificări structurale;

b) dereglări funcționale.

Interrelaţiile dintre modificările structurale şi dereglările funcţionale poartă un caracter dialectic.

Structura şi funcţia sunt două categorii dialectice cuplate, derivate de la formă şi conţinut. Interpretarea incorectă a acestor două categorii conduce la colizii conceptuale, iniţiate de întrebarea incorectă: Ce este primordial în boală – leziunile structurale sau modificările funcţionale? Raportul dintre leziunile structurale şi dereglările funcţionale observate în diferite boli nu este totdeauna egal, ceea ce a permis evidenţierea unor boli "organice" cu predominarea aparentă a leziunilor structurale şi a bolilor «funcţionale», în care predomină dereglările funcţionale, în timp ce leziunile structurale aparent lipsesc. De menţionat că o dată cu aprofundarea cunoştinţelor noastre despre structura materiei, cu aprofundarea nivelului de studiere a materiei vii, tot mai mult se estompează demarcarea dintre structură şi funcţie, pentru ca la nivelul molecular să dispară completamente, moleculele fiind concomitent şi structură şi funcţie (de ex., proteinele din componenţa membranelor celulare sunt concomitent şi structură de barieră, şi elemente funcţionale). Păstrarea până în prezent a diviziării bolilor în «organice» şi «funcţionale» poate fi justificată doar de pe poziţii pragmatice în funcţie de faptul cu ce metode diagnostice pot fi depistate mai uşor – prin înregistrarea sau vizualizarea defectelor structurale (de ex., ulcerul gastric) sau prin înregistrarea dereglărilor funcţionale (de ex., neurozele).

În viziunea dialectică *boala este o combinaţie inseparabilă de leziuni structurale şi de dereglări funcţionale.*

De regulă, în majoritatea bolilor gradul dereglărilor funcţionale corespunde gradului leziunilor structurale (de ex., intensitatea dereglărilor funcţionale în hemoragie este proporţională cu masa sângelui pierdut). În unele cazuri acest raport este dezechilibrat. Astfel, în unele boli leziunilor structurale vaste nu le corespund dereglări funcţionale de aceeaşi anvergură, ceea ce se

explică prin excesivitatea biologică a unor structuri (de ex., lipsa unui rinichi nu se manifestă prin dereglări funcționale). Pe de altă parte, se întâlnesc patologii, în care leziunile structurale foarte limitate (cu dimensiuni de milimetri) conduc la dereglări funcționale severe, chiar și la moarte, ceea ce depinde de importanța vitală a acestor structuri (de exemplu, centrul respirator, sistemul conductor al inimii).

Or, în orice boală pot fi depistate concomitent modificări de structură și dereglări funcționale, deși raportul dintre acestea nu totdeauna este proporțional. Din acest postulat urmează tactica terapeutică, care va consta în aplicarea terapiei combinate – orientată spre reparația defectelor structurale și redresarea funcțiilor perturbate.

Momentul declanșator al bolii este acțiunea nocivă a factorului patogen, care provoacă *leziuni – modificări de structură și dereglări funcționale*. Astfel, rolul factorului nociv este absolut indispensabil și decisiv în declanșarea bolii.

În evoluția ulterioară a bolii deja apărute factorul etiologic joacă rol diferit.

În unele cazuri factorul etiologic are rol *determinant* pe tot parcursul bolii, iar mecanismul dezvoltării bolii este în întregime, de la început și până la sfârșit, susținut de factorul etiologic. La fel și toate manifestările bolii sunt condiționate de prezența și acțiunea perpetuă a cauzei provocatoare; respectiv, înlăturarea acesteia duce la dispariția manifestărilor bolii, deci boala se întrerupe (de ex., în infecțiile acute, intoxicațiile acute);

În a doua categorie de boli factorul etiologic are rol *variabil* de la decisiv în debutul bolii și în acutizările (recidivele) bolilor cronice și până la indiferent în perioada de remisie clinică (de ex., în infecțiile cronice specifice, cum ar fi tuberculoza, factorul cauzal – micobacteria, are rol decisiv la inițierea bolii, însă persistă în organism și după convalescență fără acti-

vitate aparentă, devenind iarăşi decisiv în recidivele tuberculozei).

Există a treia categorie de boli, în care factorul cauzal joacă rol de *impuls,* fiind necesar doar în faza iniţială de declanşare a leziunilor primare, iar ulterior boala se dezvoltă în virtutea mecanismelor patogenetice intrinsece. De ex., în traumele mecanice, termice, radiaţionale cauza acţionează un timp foarte scurt, pe când ulterior boala decurge îndelungat în lipsa cauzei declanşatoare. Aceste mecanisme imanente sunt prezente în toate bolile, însă în cazurile discutate aici ele se manifestă cel mai elocvent.

Cunoaşterea rolului concret al factorului etiologic în evoluţia fiecărei boli permite aplicarea corectă a terapiei etiotrope (specifice, cauzale) în cazurile, când factorul etiologic joacă rol decisiv şi în anularea terapiei etiotrope cu accent pe terapia patogenetică atunci, când rolul factorului etiologic diminuează.

3.2. Rolul factorilor patogenetici în evoluţia bolii. Interrelaţiile de cauză şi efect în evoluţia bolii. Veriga principală a patogeniei. Cercul vicios

Efectele provocate de acţiunea factorului patogen şi totalitatea de efecte secundare se numesc *factori patogenetici,* care menţin evoluţia bolii.

Mecanismele principale, care menţin dezvoltarea bolii odată declanşate, sunt factori patogenetici. Între factorii patogenetici se stabilesc relaţii dialectice de cauză şi efect prin transformarea succesivă şi repetată a fenomenelor din *efect în cauză.* Pe parcursul bolii acest fenomen se produce după cum urmează. Cauza provocatoare (prima cauză, cauza de gradul I), acţionând asupra organismului provoacă efecte în formă de leziuni, care pot fi calificate ca factori patogenetici de gradul I. La rândul lor, factorii patogenetici de gradul I devin cauze de gradul II, provo-

când consecinţe noi – factori patogenetici de gradul II; acestea din urmă se transformă în cauze de gradul III, rezultând efecte de gradul III etc. Astfel, se formează un lanţ lung şi ramificat de factori patogenetici, legaţi prin relaţiile de cauză şi efect care şi este forţa motrică de dezvoltare a bolii. Efectul primar cauzat de acţiunea cauzei provocatoare reprezintă leziunile primare, pe când efectele ulterioare reprezintă leziunile secundare. În majoritatea cazurilor volumul leziunilor secundare depăşeşte volumul celor primare.

Astfel, patogenia oricărei boli reprezintă un lanţ patogenetic format din numeroase verigi, constituite dintr-un cuplu de procese patogenetice, dintre care unul este cauza şi altul – efectul, pentru ca ulterior cel ce a fost efectul să se transforme în cauză ş.a. De exemplu, în hemoragie unul din multiplele lanţuri patogenetice de cauze şi efecte legate consecutiv este anemia – hipoxemia – hipoxia miocardului – diminuarea contractibilităţii – micşorarea debitului cardiac – hipoperfuzia organelor – leziuni celulare – însuficienţa organelor.

În patogenia şi evoluţia bolii nu toate verigile lanţului de cauze-efecte joacă rol echivalent. La analiza patogeniei majorităţii bolilor s-a constatat că în fiecare boala există un cuplu de procese patogenetice numit *veriga principală*, de care depinde menţinerea întregului lanţ şi la înlăturarea căreia întregul lanţ se dezintegrează, iar evoluţia bolii se întrerupe.

Importanţa pragmatică a acestui postulat constă în faptul că pentru stoparea evoluţiei bolii nu este necesar, dar nici posibil de a înlătura toate fenomenele patologice, ci este suficient doar de a anihila veriga principală pentru ca tot lanţul patogenetic să se destrame. De exemplu, în hemoragie veriga principală, care iniţiază multiplele procese patologice (hipoxia creierului cu comă, hipoxia miocardului cu insuficienţă cardiacă, hipoxia rinichilor cu insuficienţă renală ş.a.), este anemia posthemoragică, iar ani-

hilarea verigii principale prin transfuzie de sânge înlătură concomitent procesele patologice din toate organele.

Pe parcursul evoluției clinice a majorității bolilor cronice, cu evoluție îndelungată periodizată apar şi se înlocuiesc unele pe altele în mod succesiv mai multe verigi esențiale, care capătă o importanță dominantă în anumite perioade evolutive ale bolii. Aceste procese se numesc *veriga dominantă* a patogeniei. Sarcina medicului este de a urmări succesiunea verigilor dominante şi de a depista la timp trecerea unei perioade a bolii în alta, pentru a aplica adecvat *terapia patogenetică*, orientată spre lichidarea verigii dominante. Astfel, în evoluția bolii arşilor se pot evidenția distinctiv perioadele şocului combustional, a toxemiei, bacteriemiei, care au diferite verigi patogenetice dominante şi necesită terapie patogenetică specifică acestora.

Spre deosebire de *terapia etiotropă*, axată pe factorul cauzal şi condițiile nefavorabile, *terapia patogenetică vizează* limitarea sau înlăturarea factorilor patogenetici.

Dezvoltarea şi ramificarea lanțului patogenetic poate conduce la apariția unor fenomene, care au un efect similar cu acțiunea primei cauze – în acest caz lanțul patogenetic se închide, transformându-se în cerc. Particularitatea acestui cerc constă în faptul că ultimul efect din lanț amplifică leziunile provocate de prima cauză şi astfel are loc o reverberație perpetuă a lanțului patogenetic, însă cu fiecare repetare a acestuia leziunile se aprofundează. Or, are loc o escaladare a leziunilor în formă de spirală în direcția ascensiunii leziunilor, care conduce la atingerea unui grad incompatibil cu viața.

Semnificativ este faptul că organismul nu poate de sine stătător să întrerupă evoluția acestor fenomene patologice, din care cauză un atare cerc patogenetic este numit cerc vicios. Or, *cercul vicios* este lanțul patogenetic închis de cauze şi efecte, în care ultimul efect are o acțiune similară cu prima cauză. De

exemplu, la acțiunea generală a temperaturilor scăzute are loc diminuarea proceselor catabolice şi consecutiv micşorarea termogenezei; or, încetinirea proceselor catabolice are acelaşi efect ca şi acțiunea primei cauze – micşorarea temperaturii corpului. Astfel de cercuri vicioase se întâlnesc în fiecare boală, iar sarcina medicului constă în depistarea şi întreruperea acestora prin intervenții terapeutice.

3.3. Rolul reactivității organismului în apariția şi evoluția bolii

Legitățile descrise mai sus constituie principalele mecanisme de apariție şi evoluție a fenomenelor patologice ale bolii – a leziunilor manifestate prin modificări structurale şi dereglări funcționale. Boala însă nu constă doar din fenomene patologice, iar organismul nu este un corp mort areactiv. Chiar şi în lumea materiei moarte orice acțiune suscită o reacție.

Materia vie este dotată suplimentar cu facultatea de *reactivitate* – capacitatea de a răspunde la orice acțiune din mediul extern sau intern, inclusiv şi la leziunile provocate de acțiunea factorilor nocivi, prin modificarea adecvată a structurii şi funcției conform acțiunii excitantului. Or, la acțiunea lezantă a factorului nociv organismul răspunde cu diferite reacții, predominant cu caracter biologic benefic. Reactivitatea organismului se manifestă prin *reacții* – acte elementare ale organismului suscitate atât de acțiunea factorilor patogeni, cât şi de cei fiziologici. În acest context boala nu este numai rezultatul acțiunii factorului nociv, ci *rezultanta interacțiunii factorului nociv cu organismul* viu reactiv şi include în componența sa atât fenomene patologice distructive, cât şi fenomene fiziologice orientate spre restabilirea homeostaziei dereglate. Importanța pragmatică a acestui postulat constă în faptul că strategia terapeutică a medicului va consta atât în limitarea acțiunii lezante a factorului patogen, cât şi con-

comitent în susținerea și amplificarea reacțiilor fiziologice de restabilire a homeostaziei.

În plan biologic reactivitatea diferă în funcție de specia biologică *(reactivitatea de specie)*, în funcție de particularitățile de rasă și etnie (*reactivitatea de grup sau rasă*), de particularitățile individuale (*reactivitate de sex, vârstă ș.a.*). Aceste criterii de clasificare au o mare importanță practică, deoarece medicul va ține permanent seama de parametrii normali ai reactivității individuale a pacientului concret (rasa acestuia, sexul, vârsta, ereditatea ș.a.).

Facultatea de a reacționa o posedă nu numai organismele integre, ci, de asemenea, și moleculele, organitele celulare, celulele, țesuturile, organele și sistemele organismului pluricelular, fapt ce permite de a vorbi despre reactivitatea în plan larg biologic ierarhizată la diferite niveluri de organizare a organismului. Pentru uz medical pragmatic noțiunea de reactivitate se utilizează în sens de reactivitate a organismului, privită ca o totalitate dialectică a reactivității tuturor componenților ierarhici ai organismului – celule, țesuturi, organe, sisteme.

Esența general biologică a reactivității este *conservarea homeostaziei biochimice, structurale, funcționale și psihice* proprii speciei biologice și individului în condițiile variabile ale mediului ambiant. Reacționând în mod adecvat la acțiunile perturbante, organismul corectează modificările produse de acestea și își păstrează integritatea și homeostazia sa structurală și funcțională, homeostazia mediului intern. Astfel reactivitatea se traduce prin *rezistența* de specie și individuală – capacitatea de a rezista la presingul mediului și de a-și păstra identitatea sa biologică. Or, în cuplul categoriilor dialectice reactivitate – rezistență, primatul aparține rezistenței. Anume rezistența este scopul major biologic, în timp ce reactivitatea este mijlocul de atingere a acestui scop.

După cum s-a menționat mai sus capacitatea de a reacționa la modificările mediului este proprie tuturor structurilor organismului la toate nivelurile de organizare. Astfel, unele molecule complexe își modifică proprietățile sale în funcție de modificările mediului. De ex., afinitatea hemoglobinei față de oxigen se modifică în funcție de concentrația oxigenului și a dioxidului de carbon, de valoarea pH, de temperatură, aceasta exprimându-se prin curba de disociere a oxihemoglobinei. La fel și activitatea enzimelor digestive depinde de reacția mediului.

Organitele celulare răspund la diferiți stimulenți prin replicarea ADN din nucleu, intensificarea sintezei proteinelor în ribozomi, modificarea raportului dintre procesele oxidative și de fosforilare în mitocondrii, generarea de către lizozomi a oxigenului atomar și a halogenaților, inducția sintezei sau activarea diferitelor enzime.

Exemple de reactivitate celulară pot servi reacțiile celulare elementare așa ca multiplicarea, excitația, secreția, excreția, contracția, fagocitoza, apoptoza, modificările vitezei de regenerare a țesuturilor, a respirației celulare ș.a.

Reactivitatea tisulară se manifestă prin reacții complexe la nivel de țesut: hipo- și hiperplazie, hipo- și hipertrofie.

La nivel de organ reactivitatea se manifestă prin modificarea funcției specifice, a troficei, metabolismului, circulației sanguine ș.a.

Reactivitatea sistemelor este suscitată de modificarea parametrilor intrinseci proprii sistemului sau de stimulenții extrinseci parveniți din alt sistem sau din mediul ambiant. Vectorul reacțiilor sistemice este dirijat spre menținerea homeostaziei sistemului și a organismului. De ex., homeostazia presiunii sanguine arteriale este menținută prin reacții din partea vaselor și a cordului atât la modificarea funcției acestor structuri, cât și la solicitări parvenite din afara sistemului cardiovascular. Un alt sistem reac-

tiv este sistemul imun, care reacționează la contactul cu orice substanță antigenică xenogenă prin reacții imune specifice.

Reactivitatea organismului integru este determinată de reactivitatea tuturor nivelurilor de organizare și este supusă obiectivelor majore ale organismului. Reactivitatea organismului se exprimă prin reacții integrale complexe atât fiziologice (acte locomotorii, dobândirea hranei, reproducerea, autoconservarea) cât și patologice (stres, șoc, boală).

Dispozitivele reactivității includ mai multe structuri cu funcții diferite: dispozitivele de recepție a acțiunii excitanților și de percepție a modificărilor parametrilor homeostatici, comparatorul, care compară valoarea parametrilor actuali cu cea normativă, păstrată în memorie genetică, aparatul, care elaborează comanda de răspuns și aparatul, care efectuează răspunsul.

În funcție de semnificația și intensitatea reacțiilor reactivitatea poate avea caracter fiziologic sau patologic.

Reactivitatea fiziologică a organismului este adecvată calității și intensității excitantului și vizează păstrarea homeostaziei. În cazul, în care reacția nu corespunde criteriilor calitative și cantitative ale excitantului (este excesivă sau insuficientă în raport cu intensitatea excitantului, nu are caracter adaptativ) e vorba despre *reactivitate patologică*. În linii generale reacția patologică se caracterizează prin trei neadecvatități: neadecvatitatea calitativă, cantitativă și individuală.

Coerența calitativă a reacțiilor și excitantului constă în faptul că reacția suscitată de excitant este orientată spre lichidarea consecințelor antihomeostatice survenite de pe urma acțiunii acestuia.

Coerența cantitativă este corespunderea intensității reacției organismului și volumului dishomeostaziei produse de excitant. O atare reactivitate, intensitatea căreia corespunde volumului dishomeostaziei și care poartă un caracter adaptativ este denu-

mită *normoergie*. Parametrii reactivității normoergice sunt stabiliți prin studii populaționale, ținând cont de rasă, sex, vârstă, constituție și sunt declarați normative pentru majoritatea reprezentanților păturilor omogene ale populației. Reactivitatea cu atare caracter este echivalentă cu rezistența organismului, prin urmare cu capacitatea de a-și păstra homeostazia.

La unele persoane se înregistrează reactivitatea, care fie că depășește diapazonul normoergiei și este denumită *hiperergie*, fie că se află sub limitele normei – *hipoergie*. De regulă, nivelul reactivității corespunde cu cel al rezistenței și astfel normoergia corespunde rezistenței optime, în timp ce mărirea sau micșorarea reactivității sunt însoțite de mărirea sau micșorarea rezistenței. De exemplu, intensitatea răspunsului imun măsurată prin titrul anticorpilor este totodată și măsura rezistenței. Excepții din această regulă constituie cazurile, în care hiperergia este însoțită de micșorarea rezistenței, devenind ea singură cauză a leziunilor (de ex., în reacțiile alergice cu reactivitate exagerată și rezistență nulă), iar hipoergia este manifestarea măririi rezistenței organismului (de ex., la persoanele imunizate lipsește reacția la inocularea factorului infecțios respectiv) însă rezistența este maximă.

Pornind de la aceste premise, sarcina medicului vis-a-vis de deviațiile reactivității (diminuarea sau intensificarea excesivă) constă în ajustarea reactivității până la intensitatea normativă caracteristică omului – reactivitatea exagerată va fi atenuată, iar reactivitatea insuficientă va fi stimulată. În prezent medicina practică posedă atare posibilități, de exemplu prin remedii imunostimulatoare sau imunosupresive, factori proinflamatori sau antiinflamatori, remedii pirogene sau antipiretice ș.a.

Reactivitatea fiziologică se manifestă prin *reacții fiziologice* – reacții adecvate calitativ și cantitativ excitantului și orientate spre menținerea sau restabilirea homeostaziei, dezechilibrate de acțiunea factorilor nocivi. De subliniat că reacțiile fiziologice

sunt declanşate atât de acţiunea excitanţilor fiziologici, cât şi de acţiunea factorilor nocivi, criteriul principal de calificare a reacţiilor fiziologice fiind tendinţa de restabilire a homeostaziei.

În contextul expunerii conceptului de boală ne vom opri doar la reacţiile fiziologice declanşate de leziunile provocate de factorul nociv. În funcţie de esenţa lor biologică, toate reacţiile fiziologice ale organismului ca răspuns la leziunile provocate de factorul nociv se sistematizează în următoarele categorii.

A. *Reacţii adaptative*, prin intermediul cărora organismul sănătos se adaptează la condiţiile noi de existenţă, diferite de cele precedente. Reacţiile de adaptare servesc la păstrarea homeostaziei organismului. Diapazonul intensităţii şi durata acţiunii factorilor, în care organismul îşi mai păstrează homeostazia, constituie capacitatea de adaptare – *adaptabilitatea organismului*. Adaptabilitatea este o funcţie atât a caracterelor biologice, de specie, cât şi a caracterelor individuale – de sex, vârstă, constituţie ş.a. Astfel adaptabilitatea este o capacitate individuală şi esenţială în definiţia sănătăţii.

B. Reacţii protective, prin intermediul cărora organismul se apără de acţiunea eventual nocivă a factorilor patogeni. Aceste reacţii se efectuează prin:

a) bariere, care împiedică contactul organismului cu factorul nociv şi pătrunderea acestuia în mediul intern (bariere mecanice preformate – pielea, mucoasele, bariere chimice – secreţiile pielii, glandelor digestive, bariere imune locale – lizozim, anticorpi secretorii din componenţa secreţiilor mucoaselor ş.a.);

b) atenuarea acţiunii factorului patogen deja pătruns în mediul intern (sistemele tampon, organele imunităţii, detoxicarea în ficat ş.a.);

c) eliminarea factorului patogen pătruns în organism (organele excretorii, exhalarea prin plămâni, strănutul, tusea, voma, diareea ş.a.);

d) formarea *de novo* de bariere, care limitează contactul organismului cu factorul patogen (incapsulația, granulația, petrificația focarului inflamator).

C. Reacții compensatorii, prin intermediul cărora organismul compensează defectele de structură şi deficitul de funcție a unor organe prin surplusul de funcție (şi structură) al altor organe sinergiste, care primordial nu au fost lezate. Reacțiile compensatorii se pot manifesta:

a) la nivel subcelular (leziunea mitocondriilor duce la amplificarea funcției organitelor rămase intacte); la nivel tisular (micşorarea numărului celulelor duce la amplificarea funcțiilor celulelor rămase intacte);

b) la nivel de organ (abolirea unuia din organele pereche duce la hiperfuncția celui rămas intact), la nivel de sistem (insuficiența cardiacă conduce la spasmul arteriolelor periferice);

c) la nivelul organismului (deficiența de eritrocite în hemoragie prin intermediul penuriei de oxigen duce la activizarea ventilației pulmonare).

Esența biologică a reacțiilor compensatorii de orice nivel este păstrarea homeostaziei structurale şi funcționale a organismului.

D. *Reacții reparative*, prin intermediul cărora organismul restabileşte deficitul de structură şi funcție instalate în urma acțiunii lezante a factorului patogen. Reacțiile reparative depind de nivelul leziunii şi se pot desfăşura la nivel molecular (autoreparația moleculelor lezate de ADN), subcelular (reparația organitelor celulare), la nivel tisular şi de organ. Esența reacțiilor reparative este restabilirea homeostaziei structurale şi funcționale.

Or, totalitatea de reacții ale organismului (adaptative, protective, compensatorii şi reparative) este orientată spre menținerea homeostaziei organismului prin preîntâmpinarea acțiunii fac-

torului patogen sau prin restabilirea homeostaziei structurale şi funcţionale a organismului dereglate de factorul patogen.

Spre deosebire de cele patru tipuri de reacţii fiziologice biologic rezonabile şi orientate spre menţinerea homeostaziei şi, în fine, spre autoconservarea individului, în unele cazuri pot evolua şi reacţii patologice.

Reacţia patologică este un act elementar al organismului suscitat atât de acţiunea factorilor patogeni, cât şi a celor fiziologici, dar care este neadecvată excitantului din punct de vedere calitativ (nu corespunde calităţii excitantului şi, prin urmare, nu are caracter homeostatic) şi cantitativ (nu corespunde intensităţii excitantului, fiind mai slabă sau mai pronunţată). Reacţiile patologice reprezintă un element distructiv în cadrul bolii.

În calificarea semnificaţiei biologice a reacţiilor organismului, de care va depinde intervenţia întreprinsă de medic, este necesar de a lua în considerare şi caracterul dialectic al reacţiilor fiziologice, din care rezultă unele colizii conceptuale.

Reacţiile fiziologice de asemenea pot antrena dereglări dishomeostatice (de ex., transpiraţia excesivă în hipertermie sau voma în caz de intoxicaţie alimentară pot antrena deshidratarea; hiperventilaţia pulmonară în hipoxie conduce la alcaloză respiratorie). Ulterior aceste consecinţe nefaste ale reacţiilor fiziologice vor necesita ele singure corecţie medicală.

Reacţiile organismului poartă caracter concret în fiecare caz: una şi aceeaşi reacţie a organismului întâlnită în diferite boli poate avea caracter fiziologic protectiv într-un caz şi patologic în alt caz (diareea în intoxicaţie alimentară are caracter protectiv, în timp ce aceeaşi diaree în holeră este pur patologică). Medicul va diferenţia caracterul acestei reacţii în ambele cazuri, deoarece tactica terapeutică va fi diametral opusă – stimularea diareei prin laxative în caz de intoxicaţie şi stoparea diareei în caz de holeră.

Reacţiile fiziologice poartă caracter ambiguu – una şi aceeaşi reacţie poate avea caracter adaptativ sau compensator (de ex., hiperventilaţia pulmonară la o persoană sănătoasă la altitudine montană moderată poartă un caracter adaptativ şi nu necesită intervenţii terapeutice, iar aceeaşi hiperventilaţie la bolnavii cardiaci la nivelul mării poartă un caracter compensator şi necesită intervenţia medicului).

Rezultanta finală a patogeniei este instalarea bolii. În contextul interrelaţiilor dintre factorul etiologic şi organism boala reprezintă o combinaţie inseparabilă de *leziuni*, orientate spre dezintegrarea organismului, şi de *reacţii ale organismului*, orientate spre menţinerea integrităţii. De raportul acestor două tendinţe va depinde apariţia sau neapariţia bolii, evoluţia acesteia spre convalescenţă sau spre moarte va depinde de raportul dintre caracterul şi volumul leziunilor şi caracterul şi intensitatea reacţiilor organismului. De menţionat că acest raport nu este o valoare absolută, ci relativă: consecinţele leziunilor sunt determinate nu numai de volumul acestora, ci şi de intensitatea reacţiilor organismului. Importanţa pragmatică a acestui postulat constă în faptul că pentru a dirija evoluţia bolii în direcţia convalescenţei este necesar ca medicul să menţină predominanţa reacţiilor organismului faţă de leziunile structurale şi dereglările funcţionale. Aceasta se poate efectua atât prin diminuarea acţiunii distructive a factorului patogen, cât şi prin stimularea reacţiilor fiziologice adaptative, protective, compensatorii şi reparative. De exemplu, în ulcerul gastric intervenţiile medicale urmăresc atât atenuarea acţiunilor ulcerogene (reducerea acidităţii gastrice), cât şi stimularea regenerării mucoasei stomacului.

Impulsul evoluţiei bolii îl constituie confruntarea a doi antipozi dialectici – a leziunii, orientate spre dezintegrarea organismului, şi a reacţiilor homeostatice, orientate spre conservarea integrităţii organismului.

Forțele motrice ale evoluției bolii sunt, pe de o parte, acumularea leziunilor în volum suficient pentru a transforma o calitate (organismul sănătos) în altă calitate (organism bolnav), iar pe de altă parte, acumularea reacțiilor homeostatice, care se împotrivesc acestei transformări sau țin sa reîntoarcă organismul bolnav la calitatea precedentă – organism sănătos.

Vectorul evoluției bolii este negarea dublă: *organismul sănătos – organismul bolnav – organismul însănătoşit* sau în altă variantă: *organismul sănătos – organismul bolnav – materie moartă*. După cum se vede, în ambele cazuri rezoluția bolii reprezintă o dublă negație – organismul însănătoşit neagă organismul de până la boală, iar organismul mort neagă organismul viu.

4. Nozologia generală

4.1. Noțiune de sănătate şi boală
4.2. Clasificarea bolilor
4.3. Perioadele evoluției bolii
4.4. Structura bolii

4.1. Noțiune de sănătate şi boală

Noțiunile de sănătate şi boală sunt două categorii dialectice cuplate, care se supun legilor proprii tuturor categoriilor dialectice şi pot fi studiate doar împreună prin comparație.

Până în prezent s-a discutat aprig despre esența sănătății şi bolii, rezultatul acestor discuții fiind numeroasele definiții ale noțiunilor de boală şi sănătate de pe poziții filozofice, sociale, juridice, biologice şi medicale, care, în pofida caracterului sofisticat, pentru medicul practic au doar o valoare relativă.

Organizația Mondiala a Sănătății definește sănătatea astfel: «Sănătatea este starea de confort fizic, spiritual şi social, dar nu

numai lipsa bolii sau a defectelor fizice». Deşi laconică, aproape aforistică, această definiţie nu poate servi drept punct de pornire, nici conduită în activitatea medicului practic. Mult mai utilă pentru medic este definiţia sănătăţii prin intermediul noţiunii de *normă*. În activitatea sa practică medicul vis-a-vis de potenţialul pacient nu este în stare să determine gradul de confort fizic, psihic sau social al persoanei în cauză. Medicul culege informaţii subiective şi obiective despre pacient (senzaţiile subiective şi informaţiile comunicate de pacient, parametrii homeostaziei biochimice, structurale, funcţionale şi psihice) şi, comparându-le cu un anumit etalon recunoscut normativ, stabileşte în ce măsură parametrii pacientului concret diferă de valorile normative. Aceasta permite de a trage concluzie despre starea de sănătate sau boală la persoana concretă. Astfel, apare o alta categorie denumita *normă*.

Norma este valoarea statistică medie a parametrilor structurii şi funcţiei organismului omului stabilită prin înregistrări de scrining în masă. Norma este o categorie concretă, specifică pentru anumite grupuri de populaţie şi este în funcţie de rasă, sex, vârstă, constituţie ş.a. *Or, norma este valoarea medie statistică a parametrilor morfologici, funcţionali, biochimici şi psihici ai organismului omului de anumită rasă, etnie, sex, vârstă, constituţie în anumite condiţii de existenţă.* De exemplu, dacă la o persoană nu se înregistrează modificări ale homeostaziei morfologice (prin metodele de radiografie, ultrasonografie, endoscopie, tomografie computerizată ş.a.), modificări ale homeostaziei biochimice (prin investigaţii biochimice ale sângelui, lichidului cefalo-rahidian, ale urinei, sucului gastric şi duodenal ş.a.), modificări ale homeostaziei funcţionale (prin înregistrarea ECG, EEG, spirogramei, electromiogramei ş.a.), modificări ale homeostaziei psihice (prin diferite teste psihologice), modificări ale adaptabilităţii (prin proba cu efort fizic, suprasolicitarea cu

glucoză ş.a), atunci se poate concluziona cu probabilitate aproape absolută că persoana în cauză este sănătoasă. Anume astfel procedează medicul vis-a-vis de pacient şi nu prin aprecierea gradului de "confort fizic, spiritual şi social".

Norma nu este o categorie statică şi nu poate fi caracterizată doar printr-o cifră fixă. Toţi parametrii organismului uman (biochimici, morfologici, fiziologici) depind atât de genotip, cât şi de fenotip, de starea funcţională şi de condiţiile de existenţă. Viabilitatea omului ca entitate biologică este exprimată prin *adaptabilitate* – capacitatea organismului de a-şi modifica parametrii coerent cu condiţiile de viaţă şi de a-şi menţine invariabilitatea funcţiilor vitale în condiţii variabile de existenţă. Or, sănătatea este nu numai starea caracterizată prin valoarea normală a parametrilor organismului în condiţii optime şi în stare de repaus fizic şi psihic, ci şi capacitatea de a menţine homeostazia organismului în diapazonul oscilaţiilor condiţiilor externe proprii arealului de trai. Din această cauză stabilirea valorii parametrilor organismului în condiţii optime şi în stare de repaus nu este suficientă pentru a determina starea sănătăţii omului, ci mai este necesar de a determina şi modificarea acestor parametri la suprasolicitare în diapazonul obişnuit pentru persoana în cauză. Şi numai dacă organismul este în stare să răspundă la suprasolicitare prin modificarea adecvată a parametrilor, ceea ce determină gradul de adaptabilitate, se poate constata starea de sănătate. În legătură cu aceasta au fost stabilite şi apoi stipulate valorile normative ale oscilaţiilor parametrilor organismului în funcţie de condiţiile de existenţă şi gradul de suprasolicitare funcţională.

Sănătatea se caracterizează prin valorile normative ale parametrilor morfologici, funcţionali, biochimici ai organismului în condiţii optime de repaus fizic şi psihic şi prin deviaţiile normative ale aceloraşi parametri la modificarea dozată a condiţiilor de existenţă. Generalizând această definiţie se mai poate stipula că

sănătatea este capacitatea organismului de a-şi păstra homeostazia structurală, funcţională, biochimică şi psihică în condiţiile variabile de existenţă.

Boala este antipodul dialectic al sănătăţii. Urmând contextul aprecierii sănătăţii, boala se poate defini ca *o stare calitativ nouă a organismului, care apare la acţiunea factorilor nocivi şi se caracterizează prin dezechilibrul homeostatic (morfologic, funcţional, biochimic şi psihic), dizadaptabilitate, dezechilibrul social, pierderea capacităţii de muncă şi valorii social-economice pe o anumită perioadă de timp.*

Discutabilă este noţiunea de «stare premorbidă» propusă de savantul rus С.М.Павленко. Starea premorbidă a fost definită de autor ca perioada specifică ce precedă boala şi care echivalează fie cu perioada latentă a bolii (pentru maladiile infecţioase – perioada de incubaţie), fie cu acţiunea anumitor factori de risc pentru unele boli (stare de preinfarct, preictus, precancer ş.a.). După cum constata fiziopatologul rus А.Д.Адо, noţiunea de «stare premorbidă» nu este universală pentru nozologie în întregime şi nici nu se întâlneşte în toate bolile.

4.2. Clasificarea bolilor

Actualmente sunt înregistrate în calitate de boli circa o mie de entităţi nozologice de sine stătătoare, care se divizează în clase în funcţie de mai multe principii de clasificare.

A. *Clasificarea după principiul cauzal (etiologic)*:

a) boli infecţioase;
b) boli neinfecţioase;
c) boli profesionale;
d) boli ereditare;
e) meteopatii.

B. *Clasificarea anatomo-topografică (după localizarea leziunii):*

a) boli cardiovasculare;
b) boli respiratorii;
c) boli gastrointestinale;
d) boli uro-genitale;
e) bolile sistemului nervos etc.

C. Clasificarea după principiul de sex şi vârstă;

a) boli ginecologice;
b) boli andrologice;
c) boli de copii;
d) boli geriatrice.

D. Clasificarea după modul de răspândire:

a) boli contagioase (infecţioase);
b) boli endemice.

4.3. Perioadele evoluţiei bolii

Nozologia este ştiinţa despre boală. *Nozologia generală* descrie etapele evoluţiei comune pentru toate bolile, indiferent de etiologia şi caracterul acesteia, pe când *nozologia specială* descrie evoluţia fiecărei boli concrete.

Fiecare boală reprezintă un proces complex ce se dezvoltă în conformitate cu legile dialecticii şi parcurge în evoluţia sa anumite etape comune pentru toate bolile. Aceste etape caracterizează cele mai generale legi ale debutului, culminaţiei şi rezoluţiei bolii. Bineînţeles că particularităţile factorului etiologic şi ale organismului bolnav îşi lasă amprenta lor, modificând însă doar detaliile evoluţiei bolii.

În evoluţia tuturor bolilor se evidenţiază distins patru perioade: latentă, prodromală, de manifestare completă şi rezoluţia sau sfârşitul bolii.

A. *Perioada latentă* (pentru bolile infecţioase – perioada de incubaţie) se începe o dată cu acţiunea factorului patogen şi se termină o dată cu apariţia primelor manifestări clinice ale bolii. În exprimare cronologică absolută ea poate dura de la secunde (acţiunea curentului electric) şi până la mai mulţi ani (de ex., SIDA). Deşi în perioada de latenţă lipsesc caracteristicile manifeste ale bolii (leziunile evidente, dereglările homeostaziei, pierderea adaptabilităţii, disconfortul fizic, psihic şi social), latenţa acestei perioade (lipsa manifestărilor clinice) este aparentă şi depinde de performanţa metodelor de diagnostic. Fără îndoială, lipsa manifestărilor clinice sesizate de medic sau chiar de pacient nu exclude modificări la nivel molecular, subcelular, celular inaccesibile metodelor contemporane de investigaţii. Ceea ce nu poate fi depistat prin metode clinice (leziuni la nivel molecular şi subcelular, vestigii de substanţe biochimice, produse ale activităţii vitale a microorganismelor, antigene străine, material ereditar xenogen) poate fi înregistrat prin metode performante biochimice, imunologice, prin reacţia de multiplicare a ADN, prin microscopie electronică ş.a. O dată cu majorarea performanţei metodelor de diagnostic perioada de latenţă a tuturor bolilor se va scurta tot mai mult până ce va fi exclusă definitiv din vocabularul medical.

În pofida denumirii «perioada latentă» pe parcursul acesteia au loc evenimente importante pentru debutul şi evoluţia de mai departe a bolii. De exemplu, în cazul bolilor infecţioase are loc multiplicarea şi acumularea în organism a germenului patogen până la cantităţi apte de a provoca leziuni considerabile ("masa critică" a factorului patogen), acumularea leziunilor până la nivelul critic ("masa critică" a leziunilor), necesar pentru a transforma structura lezată într-o calitate nouă (celula sănătoasă – celula afectată ("bolnavă"), organ sănătos – organ afectat ("bolnav"), organism sănătos – organism bolnav). Acest nivel critic

de leziuni se exprimă prin numărul de molecule lezate, care face imposibilă funcționarea organitelor celulare, prin numărul de organite lezate, care face imposibilă funcționarea celulei, prin numărul de celule lezate, care face imposibilă funcționarea organului etc. Escalația clinic latentă va dura în această succesiune ascendentă până când nu va atinge nivelul de organ, sistem sau organism şi atunci manifestările «ascunse» se vor evidenția clinic.

Concomitent cu acumularea leziunilor structurale şi a dereglărilor funcționale are loc şi declanşarea reacțiilor organismului (adaptative, protective, compensatorii, reparative). Or, chiar de la debut boala reprezintă o interacțiune a factorului patogen cu organismul, o îmbinare a leziunilor şi reacțiilor organismului, rezultanta căreia va depinde de raportul acestor două categorii de fenomene. Astfel, în caz de predominare a reacțiilor organismului boala poate fi întreruptă chiar şi în perioada latentă; la predominarea forțelor distructive şi la acumularea masei critice de leziuni boala trece în următoarea sa perioadă de evoluție.

Importanța pragmatică a perioadei latente (în special a perioadei de incubație în bolile infecțioase) este posibilitatea medicului de a interveni cu mijloace specifice (de ex., ser imun specific) sau nespecifice pentru a înclina bilanțul forțelor în predilecția organismului şi de a întrerupe boala chiar în perioada înmuguririi.

B. Perioada prodromală (perioada prevestitorilor bolii) durează de la apariția primelor manifestări clinice şi până la desfăşurarea completă a bolii. În această perioadă predomină simptome generale fără o localizare topografică concretă în anumite structuri (slăbiciune generală, astenie fizică şi psihică, inapetență, disconfort gastrointestinal, senzații de durere vagă nelocalizată, febră ş.a.). Totodată manifestările din perioada prodromală poartă un caracter nespecific, întâlnindu-se în mai multe boli.

Din această cauză în perioada prodromală este dificil de a stabili caracterul bolii şi de a o identifica (nominaliza).

În organism în perioada prodromală continuă acumularea leziunilor şi desfăşurarea reacţiilor organismului. Rezultanta acestor procese de asemenea depinde de raportul tendinţelor antipode (de distrucţie şi de conservare) şi se poate solda cu întreruperea bolii în mod avortiv în perioada prodromală sau cu evoluţia progresivă şi escalarea în faza următoare.

Importanţa pragmatică a perioadei prodromale constă în faptul că medicul, chiar necunoscând diagnosticul bolii, poate întreprinde măsuri nespecifice pentru a consolida forţele organismului şi atenua tendinţele distructive şi înclina dinamica bolii spre o evoluţie mai favorabilă. Astfel, în această perioadă pot fi întreprinse măsuri de terapie nespecifică (alimentaţie calitativă, vitamine, microelemente, adaptogene ş.a.).

C. *Perioada desfăşurării complete a bolii* durează de la instalarea tuturor manifestărilor bolii, inclusiv şi a celor specifice pentru boala concretă, până la rezoluţia bolii. În această perioadă atât leziunile, cât şi reacţiile organismului ating punctul culminant. Deznodământul bolii de asemenea va depinde de raportul acestor două tendinţe contrare. În această perioadă este posibilă aplicarea terapiei atât nespecifice cât şi a celei specifice: terapia etiotropă axată spre înlăturarea acţiunii factorului patogen şi condiţiilor nefavorabile, terapia patogenetică orientată spre lichidarea factorilor patogenetici, care constituie veriga principală sau dominantă, terapia simptomatică orientată spre lichidarea simptomului, care la moment ameninţă organismul cu urmări grave.

D. Perioada rezoluţiei bolii. În funcţie de volumul şi caracterul leziunilor, pe de o parte, şi de intensitatea reacţiilor organismului şi măsurile terapeutice întreprinse, pe de altă parte, boala se poate termina cu însănătoşire completă, însănătoşire in-

completă, trecere în stare patologică sau cu moartea organismului.

Însănătoşirea completă este restabilirea structurilor lezate şi a funcţiilor dereglate, a homeostaziei, a adaptabilităţii organismului şi reabilitarea sociala a individului. Totodată nu este corect să afirmăm că însănătoşirea completă este reîntoarcerea organismului la starea precedentă bolii: organismul însănătoşit reprezintă o nouă calitate, diferită de cea de înaintea îmbolnăvirii (de ex., achiziţionarea imunităţii faţă de infecţia combătută ş.a.).

Însănătoşirea incompletă este o variantă mai frecventă în medicina practică şi constă în persistenţa după sfârşitul bolii a fenomenelor reziduale (deficienţa de structură), care, însă, sunt completamente compensate şi astfel aparent însănătoşirea pare completă.

O variantă a rezoluţiei bolii este finalizarea prin trecerea în *stare patologică* – un proces staţionar, stagnant, fără dinamică evidentă sau cu lipsa totală a dinamicii, persistent pentru o perioadă lungă, maxim – pe viaţă şi care nu poate fi completamente compensat. Starea patologică ştirbeşte adaptabilitatea organismului şi împiedică reabilitarea socială a individului (de ex., amputarea unui membru afectat de gangrenă).

Moartea organismului este trecerea într-o nouă calitate şi reprezintă rezultatul insuficienţei absolute a reacţiilor organismului necesare pentru a menţine homeostazia în diapazonul compatibil cu viaţa.

4.4. Structura bolii

Indiferent de etiologie toate bolile au o structură similară şi includ în componenţa lor mai multe elemente stereotipe. Dintre acestea fac parte *leziunile* (dishomeostaziile biochimice, structurale, funcţionale) şi *reacţiile organismului* (adaptative, protec-

tive, compensatorii, reparative, patologice). Clinic acestea se traduc prin *simptome.* În cadrul fiecărei boli aceste fenomene elementare se asociază, formând complexe tipice pentru anumite boli sau pentru anumite perioade ale bolii – procese patologice. Echivalentul clinic al proceselor patologice sunt *sindroamele.*

Procesul patologic reprezintă o îmbinare de fenomene elementare (leziuni şi reacţii ale organismului), care derivă de la o cauză generală. Procesul patologic este totalitatea de fenomene succesiv desfăşurate de la acţiunea factorului cauzal şi include complexul de *leziuni* structurale şi dereglări funcţionale locale şi generale plus *reacţiile organismului* la aceste leziuni (reacţii adaptative, protective, compensatorii şi reparative). Procesul patologic poate fi localizat la orice nivel de organizare ierarhică a organismului: celular, tisular, organ, sistem şi nivelul integral al organismului, prezentând respectiv procese patologice celulare, tisulare, de organ, integrale. Procesul patologic reprezintă nucleul bolii, determinând esenţa şi specificul acesteia; fiecare boală conţine unul sau câteva procese patologice. Procesul patologic localizat în anumite structuri induce prin diverse mecanisme patogenetice de generalizare şi localizare numeroase reacţii din partea altor structuri neafectate nemijlocit de factorul nociv. *Procesul patologic şi suita de reacţii induse de acesta formează boala.* Or, procesul patologic este un fenomen delimitat în hotarele celulei, ţesutului, organului, sistemului, pe când boala este un fenomen propriu doar organismului întreg. Relaţiile dintre procesele patologice şi boală pot fi ilustrate prin exemplele simetrice de proces patologic – boală: ulcerul gastric – boala ulceroasă; arsura – boala arşilor; hipertensiunea arterială – boala hipertensivă ş.a.

Procesul patologic are legile sale proprii ale originii, apariţiei, evoluţiei şi rezoluţiei. Patologia generală include noţiunea *de proces patologic tipic* – un proces patologic cu caractere

esențiale similare indiferent de factorul etiologic, care l-a provocat, de specia biologică a individului la care se dezvoltă şi de organul, în care este localizat. Aceasta, desigur, nu presupune în toate cazurile un tablou absolut identic în toate detaliile procesului patologic tipic. Particularitățile de specie şi individuale ale organismului bolnav, particularitățile organului afectat, calitățile factorului patogen modulează tabloul clinic al proceselor patologice tipice. Combinația procesului patologic tipic cu particularitățile de etiologie, sex, vârstă, constituție etc. formează tabloul unic şi irepetabil al fiecărui caz de boală.

Procesele patologice tipice se dezvoltă la diferite niveluri de organizare ierarhică a organismului – celular (leziuni celulare, distrofii celulare, necroză celulară), tisular şi de organ (inflamație) şi nivel integral (dishomeostazii generale termice, metabolice, hidrice, acido-bazice, dizoxii).

Or, în structura bolii sunt incluse următoarele elemente: *leziuni, reacții patologice, reacții fiziologice adaptative, protective, compensatorii, reparative, procese patologice.* Aceste fenomene îmbracă masca diferitelor categorii dialectice – cauză şi consecință, formă şi conținut, structură şi funcție, local şi general, esență şi aparență, specific şi nespecific ş.a. Interrelațiile dintre aceste elemente constitutive ale bolii se supun legilor dialecticii – unitatea antipozilor, transformarea modificărilor cantitative în modificări calitative, negarea negației. Totalitatea interrelațiilor dintre toate elementele bolii determină impulsul, forțele motrice şi vectorul evoluției bolii.

5. Sanogeneza generală

Sanogeneza generală (din lat. *sanitas* – sănătate; *genesis* – a da naştere) este compartimentul nozologiei generale, care studiază legile generale de însănătoşire – restabilirea structurilor lezate şi a funcţiilor dereglate în rezultatul bolii. *Sanogeneza specială* studiază procesele de convalescenţă în fiecare boală concretă.

Noţiunea de sanogeneză a fost formulată de fiziopatologul rus С.М.Павленко,1966 ca un complex dinamic de mecanisme adaptativ-protective de ordin fiziologic şi fiziopatologic, declanşate de acţiunea asupra organismului a factorului patogen. Mecanismele sanogenetice funcţionează pe tot parcursul procesului morbid (din perioada premorbidă şi până la convalescenţă) şi sunt orientate spre restabilirea autoreglării organismului.

Esenţial în definiţia acestui proces este afirmaţia că *sanogeneza* (mecanismele însănătoşirii) este contrapunctul dialectic al *patogenezei* (mecanismele îmbolnăvirii) şi că mecanismele sanogenezei demarează chiar de la debutul bolii, dar nu numai într-o perioadă anumită, clinic marcată prin involuţia bolii. În timp ce mecanismele generatoare de boală sunt orientate spre dezintegrarea organismului ca entitate biologică, vectorul mecanismelor sanogenetice este păstrarea homeostaziei şi a integrităţii organismului.

Or, pe tot parcursul bolii are loc contrapunerea mecanismelor patogenetice (leziuni, dereglări) cu mecanismele sanogenetice (adaptare, protecţie, compensare, reparaţie), iar rezultanta va depinde de raportul acestor două tendinţe.

Mecanismele sanogenetice se sistematizează în: primare şi secundare .

Mecanismele sanogenetice primare includ reacţiile adaptative, protective şi compensatorii. Caracteristica generală a meca-

nismelor sanogenetice primare este faptul că ele se includ până la apariția leziunilor şi sunt orientate spre *menținerea homeostaziei* organismului confruntat cu factorul patogen.

Spre deosebire de mecanismele general adaptative care se desfăşoară în cadrul reglării fiziologice a funcțiilor organismului sănătos situat în condițiile variabile ale mediului extern, mecanismele adaptative sanogenetice adaptează organismul la acțiunea factorilor patogeni, preîntâmpinând declanşarea leziunilor (de ex., spasmul vaselor periferice adaptează organismul la acțiunea temperaturilor joase şi preîntâmpină dezvoltarea hipotermiei).

Mecanismele sanogenetice protective primare protejează organismul de acțiunea nocivă a factorilor patogeni – evită pătrunderea în organism, provoacă distrugerea acestora sau îi elimină din organism până la apariția leziunilor şi în aşa fel preîntâmpină boala (de ex., barierele naturale mecanice, factorii imunității nespecifice din secrețiile pielii, reacțiile de detoxicare ale ficatului).

Mecanismele sanogenetice compensatorii primare restituie organismului deficitul funcțional al structurilor alterate de factorul patogen, stopând astfel progresarea procesului patologic (de ex., hiperfuncția vicară a unui plămân la afectarea perechii sale).

Despre rolul mecanismelor sanogenetice primare fiziopatologul rus В.А.Фролов, 1987 scrie: «...Atât timp cât funcționează mecanismele sanogenetice primare nu avem boală, ci doar stare premorbidă, care poate trece în stare de boală în cazul, în care mecanismele sanogenetice primare nu-şi îndeplinesc menirea».

La epuizarea absolută sau insuficiența relativă a mecanismelor sanogenetice primare se instalează procesul patologic, boala, concomitent începând să funcționeze mecanismele sanogenetice secundare.

Mecanismele sanogenetice secundare includ mecanismele protective, compensatorii şi terminale (după cum se vede în acest grup lipsesc mecanismele adaptative).

Mecanismele sanogenetice protective secundare sunt aceleaşi procese din perioada premorbidă, însă evoluează în cadrul procesului patologic deja declanşat şi au rolul de a împiedica progresarea acestuia.

Mecanismele sanogenetice compensatorii secundare sunt similare cu aceleaşi procese compensatorii din perioada premorbidă, dar care se dezvoltă deja în cadrul bolii şi restituie funcţiile alterate de procesul patologic.

Mecanismele sanogenetice terminale survin în situaţii extremale, critice pentru organism şi reprezintă o ultimă rezervă a organismului în condiţiile leziunilor structurale şi dereglărilor funcţionale grave, care pun în pericol existenţa organismului.

Semnificaţia biologică a mecanismelor sanogenetice secundare, spre deosebire de cele primare, este nu păstrarea, ci *restabilirea homeostaziei* deja dezechilibrate.

Un exemplu elocvent, care ilustrează principiile clasificării mecanismelor sanogenetice, este hipertermia: toate reacţiile fiziologice, care se declanşează din momentul acţiunii temperaturii înalte şi menţin homeotermia, sunt mecanisme sanogenetice primare; aceleaşi reacţii fiziologice din momentul ridicării temperaturii corpului mai sus de normă (hipertermia propriu-zisă) sunt deja mecanisme sanogenetice secundare.

Importanţa pragmatică a conceptului despre sanogeneză este posibilitatea practică de a preveni boala în perioada premorbidă prin consolidarea mecanismelor sanogenetice primare sau de a stopa progresarea bolii în orice perioadă a acesteia prin stimularea mecanismelor sanogenetice secundare. O altă latură a acestui concept este coexistenţa şi confruntarea mecanismelor sanogenetice şi patogenetice pe tot parcursul bolii şi posibilitatea me-

dicului de a înclina echilibrul acestor procese în favoarea organismului atât prin atenuarea proceselor distructive, cât şi prin amplificarea celor sanogenetice.

PROCESE PATOLOGICE TIPICE

PROCESE PATOLOGICE TIPICE CELULARE

Celula este atomul vieții, leziunea celulară – atomul patologiei.

Celula este supusă acțiunii patogene a numeroşilor factori exogeni şi endogeni. Anume de la procesele celulare îşi iau startul majoritatea proceselor patologice la nivel de țesut, organ, sistem şi procesele patologice integrale. Cunoaşterea patogeniei, evoluției şi sfârşitului proceselor patologice celulare şi reacțiilor sanogenetice celulare stă la baza principiilor terapiei patogenetice a tuturor bolilor.

Acțiunea factorilor patogeni exogeni şi endogeni asupra celulei declanşează procese patologice celulare.

Procesele patologice celulare reprezintă totalitatea succesivă de fenomene desfăşurate în celulă de la acțiunea factorului nociv şi până la rezoluție. Procesele patologice celulare includ leziunile celulare, distrofiile celulare, apoptoza, necroza. Aceste fenomene la nivel celular se manifestă inseparabil atât prin leziuni propriu-zise (modificări structurale şi dereglări funcționale; dereglări ale homeostaziei biochimice, structurale şi funcționale), cât şi prin reacțiile celulare la leziuni (reacții adaptative, compensatoare, protective şi reparative). Procesele patologice celulare tipice sunt acele procese, care au trăsături comune indiferent de specificul factorului etiologic şi de particularitățile celulelor.

6. Leziuni celulare

6.1. Leziunile membranei celulare
6.2. Leziunile nucleului celular
6.3. Leziunile reticulului endoplasmatic
6.4. Leziunile mitocondriilor
6.5. Leziunile lizozomilor
6.6. Consecinţele şi manifestările generale ale leziunilor celulare
6.6.1. Enzimemia
6.6.2. Hiperkaliemia
6.6.3. Reacţia fazei acute
6.6.4. Febra
6.6.5. Stresul

Leziunea celulară este modificarea persistentă a homeostaziei biochimice, structurale şi funcţionale a celulei apărute la acţiunea factorului nociv. Deoarece leziunile celulare în mod determinant iniţiază şi reacţiile celulare adaptative, protective, compensatoare şi reparative este justificată viziunea asupra leziunilor celulare ca *proces patologic celular.*

Leziunile apărute la acţiunea nemijlocită a factorului nociv asupra oricărei structuri celulare sunt numite *leziuni primare.* Orice leziune celulară primară declanşează fenomene alterative *secundare.* Leziunile secundare cuprind consecutiv celula lezată până la includerea în proces a tuturor structurilor celulare, conducând în final la moartea ei. Leziunile celulare iniţiază de asemenea şi procese patologice în ţesutul şi organul de reşedinţă (*procese patologice tisulare şi de organ* – atrofie, sclerozare, inflamaţie) şi în mediul intern (*procese patologice integrale* – dishomeostazii). La rândul lor, procesele patologice secundare tisulare, de organ şi integrale afectează în mod retrograd atât celu-

lele afectate primar, cât şi celulele neafectate de factorul patogen, lărgind astfel arealul patologiei până la limitele organismului integru.

Or, procesele patologice celulare, deşi apărute local, conduc la generalizarea procesului. În aşa mod, procesul devine general, integral, cu localizarea predominantă la nivel celular. Ulterior aceste procese integrale se localizează iarăşi la nivel celular, amplificând şi multiplicând leziunile celulare. Reverberarea fenomenelor de generalizare-localizare conduce la escalarea şi aprofundarea procesului patologic.

Leziunile provocate de factorul nociv conduc la declanşarea reacţiilor celulare reparative, care în unele cazuri, în funcţie de gradul alteraţiei, recuperează leziunile cu restabilirea structurii şi funcţiilor celulei. La insuficienţa relativă a reacţiilor reparative în celulă se dezvoltă procese patologice neletale – *distrofiile celulare*. În caz de leziuni ireparabile celula declanşează *apoptoza* – mecanismul de autoanihilare a celulei lezate fără consecinţe nocive pentru populaţia de celule sănătoase. În majoritatea cazurilor afecţiunile celulare irecuperabile conduc la *necroză* – moartea necontrolată a celulei cu consecinţe nocive pentru populaţia de celule sănătoase şi cu poluarea mediului intern al organismului.

Deşi caracterul leziunilor celulare depinde de specificul factorului nociv şi de particularităţile celulelor supuse acţiunii lezante, totuşi leziunile poartă şi caractere nespecifice, care depind de proprietăţile generale celulare. Din manifestările *nespecifice* ale leziunilor celulare face parte mărirea permeabilităţii neselective a membranei citoplasmatice şi organitelor celulare, activarea sistemelor enzimatice intracelulare – proteinkinazelor, fosfolipazelor, sistemelor de biosinteză a proteinelor cu consecinţele respective, dereglarea proceselor de energogeneză etc. Manifestările *specifice* ale leziunilor celulare reprezintă abolirea

funcţiilor specifice ale acestora prin eliberarea componenţilor specifici celulari din celulele lezate în mediul intern al organismului (de ex., enzimele intracelulare) ş.a.

Toate celulele organismului provenite de la celula totipotentă – zigot – au trăsături comune structurale (plasmolema, hialoplasma, organitele celulare) şi funcţionale (metabolismul, multiplicarea). Deoarece structura principială şi funcţiile bazale ale tuturor celulelor organismului uman sunt similare, la fel sunt similare şi manifestările esenţiale ale proceselor patologice celulare, din care cauză acestea pot fi definite ca *procese patologice tipice celulare*. Doar la etapa iniţială procesele patologice celulare şi primii factori patogenetici poartă amprenta specificului factorului nociv, în timp ce procesele patogenetice ulterioare sunt în mare măsură stereotipe, determinate de proprietăţile morfofiziologice şi genetice ale celulei.

În unele cazuri alterarea celulară şi procesele patologice celulare au rol de factor primar în dezvoltarea proceselor patologice tisulare, de organ şi integrale (de ex., trauma termică locală conduce la procesul integral, care este boala arşilor).

În alte cazuri alterarea celulară poate fi rezultanta tulburării primare a homeostaziei organismului din cadrul proceselor patologice integrale primare (de ex., hipobaria atmosferică conduce la hipoxie hipoxică şi la procese patologice celulare, până şi la moartea celulelor).

Clasificarea leziunilor celulare:

A. După consecutivitatea apariţiei:

a) leziuni primare apărute la acţiunea nemijlocită a factorului patogen;
b) leziuni secundare apărute ca efect al factorilor patogenetici primari.

B. După caracterul leziunilor:

a) leziuni specifice, care corespund caracterului factorului nociv;

b) leziuni nespecifice, proprii mai multor factori nocivi.

C. După caracterul factorului etiologic:

a) leziuni mecanice;

b) leziuni fizice (termice, congelație, electrice);

c) leziuni osmotice;

d) leziuni prin peroxidarea lipidelor;

e) leziuni infecțioase;

f) leziuni imune (alergice);

g) leziuni toxice;

h) leziuni enzimatice;

i) leziuni hipoxice;

j) leziuni discirculatorii;

k) leziuni dismetabolice;

l) leziuni dishomeostatice.

D. După localizare:

a) leziuni membranare;

b) leziuni mitocondriale;

c) leziuni lizozomale;

d) leziuni ale nucleului (inclusiv leziuni mutaționale);

e) leziuni ale reticulului endoplasmatic şi aparatului Golgi.

E. După gradul leziunii

a) leziuni reversibile;

b) leziuni ireversibile.

6.1. Leziunile membranei celulare

Acțiunea patogenă a factorului nociv este în majoritatea cazurilor orientată spre membrana celulară, unde sunt localizate leziunile primare, în timp ce leziunile organitelor celulare mai frecvent sunt de ordin secundar şi mediate de dishomeostaziile

intracelulare – consecinţe ale leziunilor membranei citoplasmatice. De rând cu aceasta este posibilă acţiunea directă a unor factori nocivi asupra organitelor celulare cu dezvoltarea în acestea a proceselor patologice primare.

Membrana citoplasmatică (plasmolema) este constituită din lipide şi proteine. Cca 90% din lipidele membranare sunt fosfolipide (în special lecitina), care reprezintă molecule amfipatice, conţinând grupări hidrofile şi hidrofobe. În structura membranei citoplasmatice fosfolipidele formează un strat bimolecular cu porţiunea hidrofobă a ambelor straturi orientată în interiorul bistratului, iar cu cea hidrofilă – spre periferia bistratului, respectiv în afara şi interiorul celulei. Astfel, partea internă a membranei este formată în exclusivitate din două grupări hidrofobe, ceea ce determină şi proprietăţile acesteia similare cu proprietăţile parafinei: impermeabilitatea pentru apă, ioni şi substanţe hidrosolubile (glucide, aminoacizi), dar pemeabilă pentru oxigen, dioxid de carbon, alcooli, alte substanţe liposolubile (De menţionat că apa trece liber prin canalele şi porii membranari.). O altă proprietate importantă a membranei citoplasmatice este capacitatea dielectrică – rezistenţa electrică mare şi incapacitatea de a conduce curentul electric. Capacităţile dielectrice determină şi rezistenţa celulei la acţiunea nocivă a curentului electric. Astfel, celula normală rezistă la acţiunea directă a potenţialului electric de până la 200 mv (potenţialul electric propriu al membranei citoplasmatice a celulelor excitabile este egal în mediu cu 70 mv, iar a membranei mitocondriale – cu 175 mv). Bistratul lipidic posedă tensiune superficială interfazică (dintre fazele apă-lipide), care echilibrează presiunea hidrostatică intracelulară. Interacţiunea acestor forţe – tensiunea superficială şi presiunea intracelulară – determină volumul celulei (De menţionat că forma celulei este determinată de citoschelet.). Modificarea echilibrului forţei de tensiune superficială şi presiunea intracelulară conduce la micşorarea volumului celulei ("zbârcirea" celulei) sau la mărirea volumului până la ruperea acesteia (citoliza; referitor la eritrocite – hemoliza). La fel, tensiunea superficială a membranei contribuie la reparaţia de sine stătător a defectelor bistratului lipidic formate perpetuu prin spargerea acestuia de către mişcarea browniană a moleculelor dizolvate în hialoplasmă, ceea ce menţine integritatea şi proprietăţile de barieră ale plasmolemei. Or, spaţiul intracelular este închis pentru schimbul liber al majorităţii substanţelor, cu excepţia apei, oxigenului, dioxidului de carbon, substanţelor liposolubile.

Compoziţia lipidică a membranei citoplasmatice (predominarea fosfolipidelor cu o cantitate mică de trigliceride şi colesterol), punctul jos de topire şi starea semilichidă la temperatura corpului, vâscozitatea relativ mică asigură atât rezistenţa mecanică a membranei, cât şi fluiditatea, capacitatea de "curgere", posibilitatea flotării, migrării şi rotaţiei moleculelor de proteine în limitele tridimensionale ale membranei. Întrucât aceste proprietăţi depind de raportul dintre trigliceridele, fosfolipidele şi colesterolul din componenţa membranei, deficitul de fosfolipide, la fel ca şi excesul de

trigliceride şi colesterol, măresc vâscozitatea membranei, diminuând fluiditatea acesteia şi motilitatea structurilor proteice – receptorilor, enzimelor ş.a.

Al doilea component al membranei citoplasmatice îl constituie proteinele. Moleculele de proteine sunt incrustate în stratul lipidic, ocupând diferite poziţii: proteine integrale, care străbat în întregime membrana citoplasmatică, având un capăt al moleculei în spaţiul intracelular, iar celălalt – în spaţiul intercelular şi proteine periferice, care ocupă doar jumătate din bistratul lipidic, având un capăt al moleculei cufundat în membrana citoplasmatică, iar celălalt – în interiorul sau exteriorul celulei. Proteinele membranare efectuează diferite funcţii. Proteinele-receptori recepţionează semnalele din mediul intern al organismului şi le transmit celulelor prin sistemul de mesageri secunzi. Proteinele-antigene membranare caracterizează individualitatea antigenică de specie, individuală şi celulară şi servesc în calitate de receptori de recunoaştere (marcherii self-ului) pentru celulele imunocompetente; antigenele servesc de asemenea la interacţiunea celulelor cu imunoglobulinele specifice sau limfocitele sensibilizate. Proteinele-canale ionice servesc pentru pasajul ionilor şi a substanţelor hidrosolubile prin bistratul lipidic în celulă şi din celulă; selectivitatea canalelor depinde de configuraţia moleculei substanţei şi a canalului, iar deschiderea canalului se efectuează prin două mecanisme – mecanismul potenţial dependent şi mecanismul dependent de receptori, care recunosc substanţa. Astfel, canalele pentru ionii de sodiu şi calciu se deschid la depolarizarea celulelor excitabile la acţiunea excitanţilor. Proteinele-enzime membranare asigură diferite funcţii celulare, inclusiv şi unele reacţii protective. De natură enzimatică sunt şi proteinele, pompe ionice ce transportă diferite substanţe în mod activ contra gradientului de concentraţie cu consum de energie – ionii de Na şi K (Na^+,K^+-ATP-aza), ionii de Ca (Ca^{++} – ATP-aza).

Din structura membranei celulare rezultă şi funcţiile acesteia: funcţia de barieră mecanică, menţinerea homeostaziei intracelulare prin permeabilitatea selectivă în ambele direcţii pentru majoritatea substanţelor, formarea, menţinerea şi restabilirea gradientului de concentraţie pentru unele substanţe, menţinerea formei şi volumului celulei, formarea, menţinerea şi restabilirea potenţialului electric membranar, recepţia semnalelor chimice şi antigenice, comunicarea intercelulară.

Glucidele membranei celulare aproape în mod invariabil se află în asociaţie cu proteinele sau cu lipidele. Astfel, majoritatea proteinelor integrale sunt glicoproteine, iar o zecime dintre moleculele lipidice sunt glicolipide. Partea glucidică a acestor molecule proemină la exterior, în afara suprafeţei celulei. Alţi compuşi glucidici denumiţi proteoglicani sunt dispuşi în jurul unui miez proteic şi atârnă pe suprafaţa externă a membranei, învelind-o cu un strat glucidic lax numit glicocalix. Componenţa glucidică a glicocalixului determină funcţii şi caracteristici importante ale celulei: sarcina electrică negativă a grupărilor glucidice conferă majorităţii celulelor suprafeţe negative şi forţă mutuală de respingere, ceea ce împiedică agregarea acestora şi interacţiunea cu alte particule negative; solidarizarea celulelor între ele prin ataşarea moleculelor din componenţa glicocalixului; grupările glucidice acţionează ca substanţe receptoare, ce leagă hormonii, activizând astfel proteinele integrale, de care sunt ataşate,

declanşând o întreagă cascadă de activări en. imatice intracelulare; participă în reacţii imunologice.

Etiologia şi patogenia leziunilor membranare

Distrucţia membranei citoplasmatice poate fi provocată de numeroase cauze: factori mecanici, fizici (curent electric, câmpuri, radiaţii, temperatura scăzută sau ridicată), hiper- şi hipoosmolaritatea, factori chimici, enzime, anticorpi şi limfocite sensibilizate, hipoxie şi hiperoxie, dishomeostazii ale substanţelor nutritive, inaniţie, acidoză şi alcaloză, dishidroze, dismineraloze, dereglările circulaţiei sanguine ş.a.

Procesele patologice celulare sunt iniţiate de leziunile primare ale membranei celulare sub acţiunea factorului patogen. Aceste leziuni reprezintă primul factor patogenetic specific pentru cauza provocatoare. Leziunile secundare, care constituie factorii patogenetici ulteriori, sunt în mare măsură stereotipe şi determinate genetic de structura şi funcţiile celulare, ceea ce justifică calificarea proceselor patologice celulare ca procese tipice, ce nu depind de cauza provocatoare şi de specificul histo-fiziologic al celulei.

Leziunile primare ale membranei citoplasmatice poartă amprenta specifică a factorului etiologic şi pot fi clasificate în funcţie de natura acestuia.

A. *Leziuni primare mecanice* ale membranei citoplasmatice (extinderea, ruperea, formarea de defecte, fragmentarea) provocate de forţele mecanice, care acţionează direct asupra celulei. Factorul patogenetic primar îl constituie astfel dezintegrarea mecanică a membranei, deschiderea barierei mecanice celulă-interstiţiu şi formarea de comunicări directe necontrolate dintre spaţiul intracelular şi cel intercelular cu pasajul liber al substanţelor în ambele sensuri: interstiţiu – hialoplasmă şi hialoplasmă – interstiţiu. Rezultatul final este echilibrarea compoziţiei acestor spaţii, pătrunderea în celulă a substanţelor menţinute extracelu-

lar (de ex., Na^+) şi ieşirea din celulă a substanţelor menţinute aici (de ex., K^+). Dishomeostazia mediului intracelular face imposibilă funcţionarea normală a organitelor celulare cu implicarea acestora în lanţul patogenetic al procesului patologic.

B. *Leziuni electrice* provocate de curentul electric, care depind de caracterul curentului (continuu sau alternativ) şi de tipul celulei. Astfel, acţiunea curentului electric asupra celulelor excitabile (neuroni, miocite) este fazică. Iniţial are loc suscitarea canalelor ionice potenţial dependente (Na^+, K^+, Ca^{++}) cu anihilarea gradientului lor de concentraţie şi a potenţialului de repaus – depolarizarea membranei celulare, excitarea celulei cu efectele respective – generarea şi propagarea impulsului electric, contracţia miocitului. La acţiunea continuă curentul electric aplicat pe celulă împiedică repolarizarea membranei, restabilirea potenţialului de repaus şi conduce la inhibiţia depolarizantă. Ulterior are loc polarizarea hialoplasmei – acumularea de ioni negativi (anioni) la electrodul pozitiv (anod) şi a ionilor pozitivi (cationilor) la electrodul negativ (catod). De asemenea sub acţiunea curentului electric are loc electroliza substanţelor intra- şi extracelulare: descompunerea substanţelor cu structură ionică până la atomi neutri (de ex., ionii de Na^+ se reduc la catod până la atomi neutri de natriu, iar ionii de Cl^- se oxidează la anod până la atomi neutri de clor; ulterior aceste elemente sunt antrenate în reacţii specifice cu formarea hidroxidului de sodiu şi acidului clorhidric cu efecte nocive).

Sub acţiunea curentului electric are loc spargerea electrică a membranei citoplasmatice (*electrical break-down*). Acest fenomen are loc atunci, când potenţialul electric aplicat pe celulă depăşeşte forţa tensiunii superficiale şi vâscozitatea membranei citoplasmatice. Din această cauză breşele formate în bistratul lipidic de către mişcarea browniană a moleculelor nu numai că nu

pot fi reparate, dar au tendința de a se mări până la distrugerea completă a membranei, rezultând toate efectele secundare.

C. Stresul oxidativ provocat de acțiunea radicalilor liberi de oxigen. Radical liber de oxigen se numeşte oxigenul sau compusul oxigenului, care conține pe ultimul strat electronic un electron fără pereche, electron celibatar, ceea ce conferă acestor compuşi o reactivitate chimică extrem de mare, din care cauză sunt denumite specii active de oxigen. Radicalii liberi sunt produşi obişnuiți pentru unele procese fiziologice (de ex., în lanțul transportului de electroni în mitocondrii), însă în condiții fiziologice acțiunea lor potențial nocivă este contracarată de sistemele antioxidante existente în organism, care anihilează rapid aceşti compuşi. Din procesele patologice generatoare de radicali liberi vom nota inflamația, reacția fagocitară, hiperoxia, hipoxia, razele ionizante, intoxicația cu cloroform, tetraclorură de carbon etc. În prezent tot mai mare devine şirul de procese patologice, în patogenia cărora se implică radicalii liberi (de ex., bolile hepatice, ulcerul gastric, infarctul miocardic ş.a.).

Formele de radicali liberi sunt: superoxidul de oxigen (O^{-}_{2}), peroxidul de hidrogen (H_2O_2), radicalul hidroxil (OH^{-}). Din sistemele antioxidante vom menționa superoxiddismutaza (anihilează superoxidul de oxigen), catalaza (scindează peroxidul de hidrogen), peroxidazele (anihilează peroxizii), ceruloplasmina, transferina şi feritina (asociază ionii de fier, preîntâmpinând reacțiile de peroxidare în lanț a substanțelor endogene inițiate de radicalii liberi), vitamina E, polifenolii ş.a.

Mecanismul acțiunii nocive a radicalilor liberi constă în peroxidarea substanțelor endogene: lipide, acizi graşi polinesaturați, acizi nucleici, proteine, aminoacizi, enzime tiolice, care conțin în moleculă grupul sulfhidrilic ş.a. Din cele mai nefaste consecințe ale acțiunii radicalilor liberi fac parte mutațiile genice şi peroxidarea acizilor graşi polinesaturați din componența

membranelor citoplasmatice. Mecanismul ultimei reacţii constă în următoarele.

Radicalul hidroxil $OH^{\cdot}$ este considerat cel mai agresiv. Fiind de dimensiuni mici, acesta pătrunde uşor în porţiunea interioară a bistratului lipidic, unde supune peroxidării acizii graşi polinesaturaţi din componenţa fosfolipidelor membranare, care conţin legături duble de carbon. Sub acţiunea radicalului hidroxil are loc prima reacţie – răpirea unui proton de la lipid (LH) (mai exact de la AGPN – acizii graşi polinesaturaţi) cu formarea de apă şi a *radicalului lipid*, notat prin simbolul $L^{\cdot}$:

$$1)\ OH^{\cdot} + LH = H_2O + L^{\cdot}.$$

Radicalul lipidic format în prima reacţie interacţionează cu oxigenul molecular dizolvat în mediul intern sau intracelular, formând *radicalul lipoperoxid* $LOO^{\cdot}$ conform reacţiei 2:

$$2)\ L^{\cdot} + O_2 = LOO^{\cdot}.$$

Radicalul lipoperoxid interacţionează cu o nouă moleculă de lipid LH, formând doi radicali noi: *radicalul hidroperoxid LOOH* şi radicalul lipid $L^{\cdot}$ (reacţia 3):

$$3)\ LOO^{\cdot} + LH = LOOH + L^{\cdot}.$$

Astfel, reacţia devine autocatalitică, formând un lanţ lung şi afectând mai multe molecule de lipide. Rezultatul acestor reacţii este formarea de către un radical hidroxil iniţial prezent a trei radicali noi: radicalul lipid, radicalul lipoperoxid şi radicalul hidroperoxid.

În unele condiţii, de exemplu în prezenţa fierului bivalent, lanţul autocatalitic de formare a peroxizilor de lipide poate să se ramifice conform reacţiei 4 :

$$4)\ LOOH + Fe^{2+} = Fe^{3+} + OH^{\cdot} + LO^{\cdot};\ LO^{\cdot} + LH = LOH + L^{\cdot}.$$

Or, în urma ultimei reacţii se formează radicalul lipidic $L^{\cdot}$, care poate iniţia un nou lanţ etc. Rezultatul final este peroxidarea

şi denaturarea unui număr mare de molecule de fosfolipide, ceea ce are mai multe efecte membranodistructive:

a) distrucţia membranei şi formarea de breşe irecuperabile cu diminuarea rezistenţei mecanice;
b) mărirea permeabilităţii neselective şi lichidarea gradientelor ionice;
c) diminuarea rezistenţei electrice a membranei şi spargerea electrică a acesteia;
d) anihilarea potenţialului electric pe membranele celulelor excitabile cu inhibiţia depolarizantă;
e) mărirea concentraţiei ionilor de calciu în citoplasmă cu toate efectele asociate;
f) dereglarea funcţiei organitelor celulare;
g) necrobioza, necroza şi autoliza celulei.

De rând cu lipidele o altă ţintă a atacului oxidativ pot fi şi alte substanţe din componenţa membranei citoplasmatice. Astfel, sub acţiunea radicalilor liberi are loc reducerea grupărilor sulfhidrile ale enzimelor tiolice (de ex., Ca^{2+} – ATP-aza) până la grupări disulfidice cu pierderea activităţii enzimatice şi cu toate efectele asociate. Încă o consecinţă a stresului oxidativ poate fi alterarea ADN cu efecte eventual mutagene.

D. *Leziuni celulare enzimatice* provocate de acţiunea enzimelor endogene şi exogene. Surse de enzime endogene pot fi celulele fagocitare din focarul inflamator, enzimele lizozomale din toate celulele organismului, eliberate la destabilizarea membranei lizozomale, enzimele digestive pancreatice, eliberate în sânge în caz de pancreatită sau pancreonecroză. Din enzimele exogene fac parte cele microbiene (de ex., lecitinaza streptococică, care scindează fosfolipidele membranare; enzimele elaborate de Clostridium perfringens, care induc scindarea citomembranelor).

Spectrul de enzime citopatogene este foarte larg: proteazele, peptidazele, colagenaza, elastaza, lipaza, fosfolipaza, amilaza,

hialuronidaza ş.a. Lanţul patogenetic al efectelor nocive citopatogene este iniţiat de scindarea substraturilor specifice pentru aceste enzime: fosfolipidele membranare, proteinele membranare, glipoproteinele ş.a. Rezultatul final al acţiunii patogene a enzimelor este dezintegrarea membranei cu toată avalanşa de procese patogenetice citodistructive.

E. Leziunile imunocitopatogene sunt mediate de reacţiile imune, autoimune şi alergice, care se desfăşoară la nivelul membranei citoplasmatice. Din acestea fac parte reacţiile alergice citolitice tip II, reacţiile autoimune. Rezultatele reacţiilor imunocitopatogene sunt multiple după mecanism, dar se soldează cu acelaşi efect final – moartea celulei. Astfel, interacţiunea antigen-anticorp în reacţiile alergice tip II conduc la activarea complementului şi la "perforarea" membranei celulare de complexele activate ale complementului $C5\text{-}C_9$ cu toate efectele consecutive pierderii integrităţii membranei. Totodată opsonizarea celulelor de către imunoglobuline şi complementul fixat induce fagocitoza prin interacţiunea dintre Fc (fragmentul constant) al imunoglobulinelor şi C_{3b} al complementului asociat de celula atacată şi receptorii pentru Fc şi C_{3b} de pe macrofagi cu digestia intracelulară a celulei fagocitate. În reacţiile citolitice tip IV iniţiate de limfocitele sensibilizate are loc distrucţia celulei atacate prin mecanisme imune specifice sau mecanisme citolitice nespecifice (proteine cationice ş.a.).

F. Trauma termică a celulelor survine la acţiunea temperaturilor înalte şi conţine mecanisme patogenetice specifice. Acţiunea temperaturilor ridicate conduce la denaturarea termică a substanţelor din componenţa membranei citoplasmatice (proteine) cu abolirea funcţiilor specifice de canale, pompe ionice, enzime, antigene, formarea de autoantigene şi reacţia autoimună ulterioară. Denaturarea substanţelor din hialoplasmă şi organitele celulare are consecinţe respective.

Acţiunea temperaturilor scăzute conduce la cristalizarea apei în momentul congelării şi decongelării, iar cristalele formate intracelular în mod mecanic distrug membrana citoplasmatică şi membranele organitelor celulare cu consecinţele respective.

G. Leziuni hipoxice provocate de hipoxia celulară. Energia necesară pentru efectuarea tuturor funcţiilor celulei este furnizată aproape în întregime de procesele de oxidare a substanţelor nutritive; cuplarea oxidării cu procesele de fosforilare rezultă înmagazinarea energiei în formă de compuşi macroergici. Energia înmagazinată este utilizată pentru efectuarea activităţilor vitale celulare: anabolism, reparaţia structurilor celulare, activitatea pompelor ionice şi menţinerea homeostaziei intracelulare, a gradientului de ioni, a potenţialului electric membranar ş.a. Cauzele hipoxiei celulare sunt toate formele de hipoxie generală (hipoxică, respiratorie, circulatorie, anemică, histotoxică), dereglările circulaţiei sanguine şi limfatice regionale (hiperemia venoasă, ischemia, staza), afecţiunea directă a proceselor celulare de oxidare şi fosforilare, dereglările circulaţiei sistemice (insuficienţa circulatorie cardiogenă, vasculară, hematogenă, colaps, şoc). De menţionat că în dereglările circulatorii de rând cu deficitul de energie provocat de hipoxia celulară mai evoluează şi alţi factori patogenetici citodistructivi – hipoperfuzia, hiponutriţia, hipercapnia, acidoza, acumularea în celule şi spaţiul intercelular a deşeurilor metabolice.

Efectele hipoxiei celulare sunt iniţiate de penuria de energie sub pragul compatibil cu activitatea vitală celulară. Lanţurile patogenetice de efecte nocive sunt numeroase ca variante:

a) hipoxia celulară $\Rightarrow$ diminuarea proceselor oxidative $\Rightarrow$ micşorarea cantităţii de ATP disponibil $\Rightarrow$ diminuarea activităţii pompei Na^+,K^+ -ATP-aze $\Rightarrow$ abolirea gradientului de Na^+ şi K^+ $\Rightarrow$ hiperosmolaritatea intracelulară $\Rightarrow$ intumescenţa celulară $\Rightarrow$ citoliza;

b) anihilarea potenţialului membranar de repaus ⇒ inhibiţia depolarizantă a celulelor excitabile;

c) diminuarea activităţii pompei Ca^{++}*–ATP-aze ⇒ abolirea* gradientului de concentraţie a Ca^{++} ⇒ creşterea activităţii fosfolipazelor, proteazelor, endonucleazelor, ATP-azelor ⇒ tumefierea mitocondriilor, a reticulului endoplasmatic, destabilizarea lizozomilor;

d) activizarea proceselor glicolitice ⇒ acumularea de acid lactic ⇒ acidoza celulară ⇒ activarea proteazelor şi fosfolipazelor ⇒ citoliza.

H. Leziuni celulare dishomeostatice provocate de perturbările homeostaziei mediului intern. Mediul intern al organismului (mediul de viaţă al celulelor), se caracterizează prin menţinerea strictă a parametrilor fizici, fizico-chimici şi biochimici. Deviaţiile extremale ale parametrilor spaţiului interstiţial sunt consecinţe directe ale modificării compoziţiei sângelui şi pot deveni factori nocivi, declanşând procese patologice celulare. Din cele mai severe şi frecvente acţiuni patogene fac parte dismineralozele (hiper- şi hiponatriemia, hiper- şi hipokaliemia, hiper- şi hipocalciemia, hiper- şi hipocloremia, hiper- şi hipomagneziemia, hiper- şi hipo-H-ionia), deshidratarea şi hiperhidratarea, hiper- şi hipoosmolaritatea.

I. Leziuni celulare metabolice provocate atât de defectele enzimatice ereditare, cât şi de dismetabolismele extracelulare. Din dismetabolismele extracelulare, care pot afecta celulele, fac parte hipo- şi hiperglicemiile, galactozemia, hipoproteinemia şi disproteinemiile, hiperlipidemia şi dislipidemiile, cetonemia.

J. Leziuni infecţioase. Leziunile primare celulare de origine infecţioasă sunt provocate de factori biologici (virusuri, bacterii, protozoare, metazoare), iar inflamaţia ulterioară a organului afectat conduce la leziuni celulare secundare. Leziunile secundare sunt plurifactoriale şi au o patogenie complexă, determinată

de acțiunea multor factori nocivi din focarul inflamator (acidoză, dereglări circulatorii, stres oxidativ, atac imun, dismetabolisme, hipoxie).

Manifestările leziunilor membranei celulare

După cum s-a descris anterior, rezultatul final al acțiunii directe a factorilor nocivi şi primul factor patogenetic al proceselor patologice celulare este *dezintegrarea membranei citoplasmatice*. Indiferent de factorul etiologic şi de caracterul leziunilor primare, dezintegrarea membranei declanşează următorii factori patogenetici secundari, care continuă procesul patologic celular.

1. Dereglarea permeabilității membranei celulare şi a transferului transmembranar de substanțe

Pătrunderea în celule a substanțelor necesare activității celulare, precum şi eliminarea produşilor de catabolism se realizează prin fenomene de transport transmembranar de o mare diversitate şi eficiență. Situată la limita dintre celulă şi mediul extracelular membrana celulară controlează şi modulează schimburile, asigurând supraviețuirea, funcționarea şi adaptarea homeostatică permanentă a celulei la condițiile de mediu.

Transferul transmembranar se realizează prin transport pasiv şi transport activ. Transportul pasiv este realizat prin osmoză, difuziunea simplă, difuziunea facilitată, echilibrul Donnan, co-difuziunea (difuziune cuplată), toate mecanismele fiind efectuate în sensul gradientelor transmembranare fizico-chimice (electrice, ionice şi de concentrație) fără consum de energie metabolică. Formele de transport depind în primul rând de dimensiunile substanței transportate. Sunt descrise sisteme de microtransfer (permeație moleculară continuă) şi macrotransferul, care asigură pătrunderea discontinuă de macroparticule.

Transportul pasiv micromolecular este efectuat de trei categorii de structuri membranare cu rol în transportul pasiv al moleculelor hidrosolubile: canalele ionice, transportorii şi ionoforii.

Deplasarea transmembranară a moleculelor de apă se realizează prin fenomenul de osmoză. În cazul a două soluții separate printr-o membrană semipermeabilă, după cum este membrana citoplasmatică, moleculele de solvent se deplasează din compartimentul cu concentrație mică spre compartimentul cu concentrație mai mare a substanțelor dizolvate.

Difuziunea simplă se realizează datorită unor gradiente fizice de concentrație sau electrice. Inegalitatea de concentrație între două compartimente generează o energie de concentrație. Această energie propulsează moleculele de solvit dinspre compartimentul cu concentrație mare spre cel cu concentrație mică.

Difuziunea facilitată este o formă de transport pasiv, în care este inclus un transportor membranar specific capabil să mărească mult viteza de difuziune a substanței în cauză. Când concentrația substanței transportate crește foarte mult, survine saturarea dispozitivului de transport și viteza de difuziune scade.

Echilibrul Donnan este o formă de difuziune simplă care se produce atunci, când de o parte a membranei există un ion impermeant. O astfel de situație apare în cazul celulei, a cărei membrană este impermeabilă pentru anionii organici de dimensiuni mari (proteine din interiorul celulei), dar este permeabilă pentru cationi și anioni. În acest caz starea de echilibru se va realiza în condițiile unui exces de ioni de K^+ pe fața internă și a unui exces de Cl^- pe fața externă. Forțele de difuziune astfel generate sunt compensate pentru fiecare specie ionică prin forțe electromotorice dirijate în sens invers.

În urma alterării membranei citoplasmatice, inclusiv a glicocalixului, are loc dereglarea integrității structurale membranare cu abolirea funcției de barieră. În consecință se permite pătrunderea neselectivă a substanțelor transportate în mod normal doar prin mecanisme selective de transport ($Na,^+$ K^+, Cl^-, Ca^{2+}, Mg^{2+}), iar ulterior și trecerea intracelulară excesivă a apei prin osmoză, conducând la distrofia hidropică și vacuolizarea, deformarea, tumefierea celulei, distrucția mecanică a citoscheletului. Morfologic aceasta se manifestă prin mărirea volumului celulei, până chiar la ruperea ei. Succesiv deformării graduale celulare este posibilă "descreșterea", anihilarea microvilozităților unor celule cu pierderea funcțiilor respective (de ex., pierderea microvilozităților enterocitelor este asociată cu dezvoltarea sindromului de malabsorbție, deformarea celulelor epiteliului renal în caz de nefropatii este însoțită de tulburarea reabsorbției).

2. *Dereglarea transportului activ transmembranar de substanțe*

Transportul transmembranar selectiv de substanțe se efectuează prin funcționarea canalelor ionice și a pompelor ionice specifice.

Canalele ionice sunt formate de unele proteine integrale din structura membranei, care pot crea căi hidrofile omogene ce traversează membrana ca un tunel, asigurând traiectul apos necesar difuziunii pasive a unor molecule simple sau ioni. Există canale specifice pentru fiecare specie ionică principală (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-). Specificitatea acestor canale este determinată de caracteristicile macromoleculei proteice ce le

constituie, în special de „gura" canalului. Reglarea transferului prin canalele ionice se efectuează prin diferite mecanisme. Atunci, când canalul conține o subunitate de recunoaștere – receptor, canalul se deschide la cuplarea acestuia cu un semnal chimic specific din mediu – hormon sau mediator. O altă modalitate de reglare a activității canalelor ionice este cea potențial dependentă. Astfel, scăderea potențialului de repaus al celulelor excitabile (neuroni, miocite) mai jos de un grad critic (depolarizare pragmală) conduce la deschiderea canalelor de sodiu cu pătrunderea sodiului în citoplasmă și generarea potențialului de acțiune.

O particularitate a cineticii fluxurilor ionice prin canalele membranare este faptul că odată activat canalul rămâne deschis un anumit timp, după care se închide automat. Această constantă de inactivitate este caracteristică fiecărui tip de canal, iar amploarea curentului ionilor de Na^+ în fiecare moment al unei depolarizări depinde de numărul de canale active în momentul respectiv. O dată cu repolarizarea inițiată și pe măsura restabilirii potențialului membranar, probabilitatea deschiderii canalelor individuale diminuă, numărul de canale activate simultan scade, iar curentul de sodiu se reduce treptat. Se consideră că ionii de Ca^{2+} ar participa la mecanismele de activare a canalelor de Na^+ – voltaj – dependente, deoarece reducerea calciului din mediul extracelular scade pragul de declanșare al activității canalului, în timp ce creșterea concentrației calciului tinde să stabilizeze canalul.

În absența unei proteine integrale cu rol de canal, transportul pasiv transmembranar se poate realiza dacă ionul este inclus într-o cavitate hidrofilă a unei structuri membranare mobile, al cărei exterior să fie lipofil. Această structură, numită și *transportor*, încărcându-se cu substanța transportată pe o față a membranei, poate difuza spre fața opusă unde eliberează substanța.

Există substanțe numite *ionofori,* care acționând la nivelul membranelor naturale sau artificiale, pot mări de cca 10.000 ori permeabilitatea acestora pentru anumite specii ionice. Din această categorie a ionoforilor fac parte unele antibiotice (ionofori de K^+ și de Na^+). Din preparate de membrane s-a izolat și un ionofor endogen AX347 – specific pentru ionii de calciu.

Transportul activ transmembranar de substanțe se realizează cu consum de energie metabolică contra gradientelor de concentrație și electric. Mecanismele de transport activ se efectuează prin activitatea pompelor ionice, care intervin pentru deplasarea transmembranară a unor ioni și molecule: H^+, Na^+, K^+, Ca^{2+}, aminoacizi, glucide etc. Din cele mai studiate pompe ionice fac parte pompele de Na^+ - K^+ și Ca^{++}.

Transportul primar activ transmembranar al Na^+, K^+ și Ca^{++} se efectuează de către enzime speciale – *pompe ionice* (de ex., K^+, Na^+ – ATP-aza de pe membrana citoplasmatică, Ca^{2+} – ATP-aza de pe membrana reticulului endoplasmatic sau sarcoplasmatic al cardiomiocitelor), care hidrolizează ATP și astfel furnizează energia necesară pentru transport. ATP-azele de transport formează conformații diferite E_1 și E_2 cu afinitate diferită pentru Na^+ și K^+. Astfel, conformația E_1 a enzimei Na^+,K^+-ATP-aza posedă afinitate mărită pentru Na^+, asociază trei ioni de Na intracelular, și, reorientându-se (rotindu-se), expune Na^+ în exteriorul celulei. O dată cu expunerea

Na^+ în spaţiul extracelular enzima se transformă în conformaţia E_2, care îşi pierde afinitatea pentru Na^+, eliberându-l extracelular, iar concomitent creşte afinitatea pentru K^+ extracelular. Aceasta conduce la asocierea a 2 ioni de K^+ din spaţiul extracelular, ceea ce transformă enzima iarăşi în conformaţia E_1, şi la reorientarea intracelulară a acesteia cu pierderea afinităţii pentru K^+, care este eliberat intracelular. Ulterior procesul reverberează, ceea ce duce la funcţionarea continuă cu crearea gradientului de concentraţie intra-extracelulară a Na^+ şi K^+. Concomitent, deoarece schimbul de ioni are loc în raport de 3 la 2 pentru Na^+, intracelular se formează un deficit de ioni de Na şi de sarcini pozitive – acţiunea electrogenă a pompei ionice, ce conduce la formarea diferenţei de potenţial pe ambele suprafeţe ale membranei. Activitatea pompei Na^+-K^+ asigură gradientul de concentraţie a acestor ioni în celulă şi interstiţiu egal pentru Na^+ cu 1:20, iar pentru K^+ – cu 4:1. Pompa este blocată specific de glicozidele cardiace (în special strofantina G) şi în mod nespecific de diminuarea energogenezei, de ex., de decuplarea oxidării şi sintezei de ATP.

Pompa ionică Ca^{2+} – ATP-aza funcţionează la fel prin modificarea consecutivă a afinităţii faţă de Ca^{2+}, pompând calciul intracelular în exterior şi în reticulul endo-(sarco) plasmatic, asigurând astfel crearea unui gradient considerabil de Ca^{2+} intracelular faţă de concentraţia acestui ion în spaţiul extracelular şi în reticulul endo-(sarco) plasmatic egal cu cca 1:10.000.

În urma distrucţiei membranei citoplasmatice sunt alterate toate mecanismele de transport activ de substanţe. Consecinţele dereglării transportului activ al substanţelor sunt anihilarea gradientelor de concentraţie a electroliţilor (Na,K,Ca,Cl) între interstiţiu şi citoplasmă şi citoplasmă şi structurile intracelulare – mitocondrii şi reticulul endoplasmatic. Concomitent are loc anihilarea potenţialului electric membranar.

3. Anihilarea gradientului de potasiu

În celula normală raportul concentraţiei potasiului intracelular şi extracelular este de cca 4:1, ceea ce, de rând cu alţi electroliţi, creează gradientul electric şi potenţialul de repaus pentru celulele excitabile şi, de asemenea, este necesar pentru funcţionarea mitocondriilor. Echilibrarea concentraţiei potasiului intracelular şi extracelular anihilează potenţialul de repaus al celulei (depolarizare) şi face imposibilă excitaţia celulei (inhibiţie depolarizantă). Datorită creşterii concentraţiei ionilor de potasiu în sectorul extracelular, se micşorează şi potenţialul transmembranar al celulelor adiacente, mărind excitabilitatea, ce poate servi

ca factor de imbold în declanşarea potenţialelor de acţiune. Acest fenomen poate fi observat în cadrul infarctului miocardic, în care creşterea concentraţiei potasiului în focarul de necroză contribuie la apariţia fibrilaţiilor cardiace.

Pe de altă parte, potasiul eliberat din celule invadează mediul intern al organismului, inclusiv şi sângele (hiperkaliemie), ceea ce influenţează în mod similar şi alte celule excitabile distanţate de focarul leziunilor primare (neuroni, cardiomiocite). Creşterea concentraţiei ionilor de potasiu în sânge ca rezultat al eliberării acestora din celule s-a depistat în cadrul traumei mecanice, în stări alergice şi hipoxice, la administrarea dozelor exagerate de hormoni mineralocorticoizi şi glicozide cardiace, fapt ce se manifestă prin modificarea electrocardiogramei şi a electroencefalogramei.

4. Anihilarea gradientului de sodiu.

În celula normală raportul concentraţiei sodiului intracelular şi extracelular este de cca 1:20, ceea ce, de rând cu gradientul de potasiu şi alţi electroliţi, creează gradientul electric şi potenţialul electric de repaus şi acţiune pentru celulele excitabile. Gradientul de K^+ şi Na^+ este menţinut prin funcţionarea canalelor ionice de Na^+ şi K^+ potenţial dependente şi a pompelor ionice membranare selective – Na^+, K^+-ATP-aza. Din cauza impermeabilităţii membranei citoplasmatice pentru substanţele macromoleculare concentraţia intracelulară a proteinelor este mai mare decât în spaţiul extracelular, ceea ce creează un gradient de concentraţie a proteinelor şi un exces de presiune oncotică intracelulară. În aceste condiţii izoosmolaritatea hialoplasmei poate fi menţinută prin intermediul concentraţiei scăzute de sodiu în celulă. Astfel, echilibrul onco-osmotic se menţine prin expulzarea sodiului din celule, micşorarea concentraţiei intracelulare şi creşterea concomitentă a concentraţiei extracelulare de ioni de sodiu. Anihilarea gradientului de concentraţie a sodiului la distrucţia membranei

este asociată cu pătrunderea intracelulară a acestui element, mărind presiunea osmotică intracelulară, creând un gradient osmo-oncotic, care inițiază pătrunderea apei în interiorul celulei prin osmoză, balonarea celulei, citoliza.

5. *Anihilarea potențialului de repaus*

Datorită diferenței de concentrație a ionilor din spațiile intra- şi extracelulare pe membrana citoplasmatică a celulelor excitabile se determină o diferență de potențial egală aproximativ cu –70mV. În cazul întreruperii funcționării pompelor membranare ionice creşte permeabilitatea membranară pentru ioni şi se egalează concentrația ionilor în spațiul intra- şi extracelular. Drept consecință are loc micşorarea potențialului transmembranar, depolarizarea membranei, imposibilitatea restaurării potențialului de repaus şi în final inhibiția depolarizantă a celulei.

6. *Micşorarea rezistenței electrice a membranei citoplasmatice*

Membrana citoplasmatică şi cea a organitelor celulare reprezintă un dielectric (izolator electric), care poate rezista până la o diferență de potențial egală cu cca 200 mv (potențialul de spargere), ceea ce depăşeşte potențialul obişnuit pentru aceste structuri (75 mv pentru membrana citoplasmatică şi 175 mv pentru membrana mitocondrială). Or, în condiții obişnuite potențialul electric propriu nu poate sparge membrana, deoarece forța tensiunii superficiale şi vâscozitatea membranei citoplasmatice depăşesc potențialul electric, iar breşele formate în bistratul lipidic de către mişcarea brouniană a moleculelor sunt uşor reparabile. Micşorarea rezistenței electrice a membranei citoplasmatice (de ex., la scindarea lipidelor membranare de către fosfolipază, a proteinelor membranare de către proteinaze) conduce la creşterea intensității curentului şi coborârea pragului de spargere electrică. Atunci, când pragul de spargere este coborât sub limitele critice, potențialul electric propriu celular depă-

şeşte forţa tensiunii superficiale şi vâscozitatea membranei citoplasmatice, iar breşele formate în bistratul lipidic de către mişcarea brouniană a moleculelor nu numai că nu pot fi reparate, ba chiar au tendinţa de a se mări până la distrugerea completă a membranei. Astfel potenţialul propriu membranar sparge membrana şi o distruge (spargerea electrică, "electrical breakdown").

7. Anihilarea gradientului de calciu

În condiţii normale concentraţia ionilor de Ca^{2+} în hialoplasmă este aproximativ de 10^{-7} mmol/l, iar în spaţiul extracelular valoarea concentraţiei acestora constituie 10^{-3} mmol/l, raportul concentraţiei calciului intracelular şi extracelular fiind de cca 1:10.000. Acelaşi raport se menţine şi între hialoplasmă şi reticulul endoplasmatic (sarcoplasmatic) şi între hialoplasmă şi mitocondrii.

Ionii de calciu pătrund în celule atât prin intermediul difuziei, cât şi prin canalele membranare de calciu, care se deschid ca răspuns la modificarea potenţialului transmembranar (de ex., la excitarea celulei) sau în urma interacţiunii hormonilor cu receptorii membranari specifici. Eliminarea continuă a calciului din celule şi menţinerea gradientului normal de concentraţie se efectuează de către pompele de calciu (Ca^{2+} - ATP-aza) din membrana celulară şi din reticulul endoplasmatic (sarcoplasmatic pentru miocite), şi sistemul de acumulare a ionilor de Ca^{2+} în mitocondrii.

La micşorarea generării de ATP în celule se inhibă activitatea Ca^{2+} -ATP-azei, se micşorează viteza de expulzare a calciului din citoplasmă, ceea ce contribuie la acumularea ionilor de calciu în citoplasmă până la concentraţia de 10^{-5} mmol/l. În consecinţă apar modificări în citoscheletul celular, se activează structurile contractile (actina şi miozina), se activează sistemele enzimatice celulare (ATP-aze, fosfolipaze, proteaze, endonucleaze), se alterează membranele intracelulare şi se tulbură procesele metabolice la nivel de celulă.

8. Activarea enzimelor intracelulare

Efectul general al măririi concentraţiei de calciu intracelular este activarea enzimelor intracelulare: ATP-azelor, proteazelor, endonucleazelor şi fosfolipazelor.

Activarea ATP-azelor celulare conduce la scindarea rezervelor de ATP, ceea ce, de rând cu diminuarea primară a proceselor de energogeneză, aprofundează deficitul de energie.

Activarea proteazelor intracelulare conduce la inițierea proceselor de autoliză celulară – scindarea proteinelor proprii cu dezintegrarea celulei.

Activarea endonucleazelor conduce la scindarea nucleoproteidelor (ADN, ARN) şi inițierea procesului de apoptoză.

Activarea fosfolipazelor celulare (fosfolipaza A) conduce la scindarea fosfolipidelor din componența membranei citoplasmatice, la formarea de defecte ireparabile membranare, ceea ce micşorează rezistența mecanică şi cea electrică, aboleşte funcția de barieră, măreşte permeabilitatea neselectivă. Or, acest efect este similar cu acțiunea primei cauze – leziunea membranei citoplasmatice provocată de agentul patogen – şi astfel se închide cercul vicios. Concomitent cu aceasta scindarea fosfolipidelor din componența membranei citoplasmatice micşorează rezistența electrică şi conduce la spargerea electrică a membranei.

9. Dereglarea funcționării mecanismului de schimb transmembranar al ionilor de Na^+ *şi* H^+*. Acidoza celulară*

Alterarea celulară este însoțită de micşorarea pH intracelular sub nivelul 6,0, instalându-se acidoza citoplasmatică. Acidoza poate fi determinată de următoarele mecanisme:

a) influxul sporit al ionilor de hidrogen în celulă din spațiul extracelular, determinat de dishomeostazia primară a echilibrului acido-bazic în organism; b) formarea excesivă a produşilor intermediari acizi nemijlocit în celulă în cadrul intensificării procesului de glicoliză, dereglării proceselor ciclului Krebs, scindării hidrolitice a fosfolipidelor membranare, degradării intense a nucleotidelor adenilice; c) epuizarea şi insuficiența sistemelor tampon, din care cauză devine imposibilă contracararea creşterii concentrației ionilor de hidrogen care nu pot stopa creş-

terea concentrației ionilor de hidrogen; d) ineficiența mecanismelor de eliminare din celulă a ionilor de hidrogen.

Mărirea concentrației intracelulare a ionilor de hidrogen induce un șir de modificări ca: tulburarea funcționalității proteinelor în urma modificării conformației moleculei, activarea enzimelor hidrolitice lizozomale, mărirea permeabilității membranelor celulare ca rezultat al dereglării structurii lipidelor membranare.

10. Hiperosmolaritatea intracelulară

Izoosmolaritatea celulei normale – presiunea osmotică intracelulară egală cu cea a mediului interstițial este asigurată de echilibrul optim dintre concentrația proteinelor și electroliților din ambele spații. Izoosmolaritatea menține volumul constant al celulei și al organitelor celulare. În celulele normale se conține o cantitate mai mare de proteine, comparativ cu mediul extracelular. Acest fapt ar crea un gradient osmo-oncotic și ar putea conduce la mărirea volumului celulei. Grație activității pompei ionice de Na^+-K^+- ATP-ază, ionii de sodiu sunt expulzați din celulă, ceea ce micșorează presiunea osmotică intracelulară și menține izoosmolaritatea și volumul constant al celulei.

La alterarea membranei și pompei ionice Na^+, K^+ – ATP-azei, în intoxicațiile cu sărurile metalelor grele, la dereglarea proceselor de energogeneză în hipoxii, în intoxicații cu oxid de carbon surplusul de ioni de sodiu nu este expulzat și astfel în celulă se creează hiperosmolaritatea intracelulară. Hiperosmolaritatea intracelulară creată de pătrunderea în celulă a sodiului induce pătrunderea paralelă prin osmoză a apei, provocând intumescența celulară, mărirea în volum (balonarea celulei), creșterea presiunii mecanice intracelulare și chiar ruperea membranei citoplasmatice. Procese similare au loc și la nivelul organitelor celulare.

11. *Intensificarea proceselor catabolice anaerobe,* în special celor glicolitice, este un răspuns universal al celulei la deficitul de energie. Acest mecanism inițial are semnificație compensatorie pentru celula lezată, vizând recuperarea deficitului de energie. Ulterior catabolismul intens conduce la acumularea intracelulară a produşilor metabolici intermediari, de ex., a lactatului, acumularea de ioni de hidrogen şi acidoza celulară decompensată cu coborârea valorii pH până la nivelul incompatibil cu viața pentru celulă.

Or, toate leziunile membranei celulare în finală conduc la dereglarea funcțiilor fundamentale ale celulei şi la moartea acesteia.

Consecințele leziunilor membranei celulare sunt distrofiile celulare, necrobioza şi necroza celulară, inflamația, atrofia, scleroza rea.

6.2. Leziunile nucleului celular

Nucleul celular este sediul materiei ereditare. Celula umană posedă 46 cromozomi aranjați în 23 perechi. Majoritatea genelor celor 2 cromozomi ai fiecărei perechi sunt identice sau aproape identice. Fiecare genă îşi are perechea sa, deşi uneori există şi excepții. În afară de ADN, cromozomii conțin şi importante cantități de proteine cu greutate moleculară mică şi cu sarcină electrică pozitivă, numite histone. Histonele sunt organizate într-un imens număr de structuri minuscule.

Replicarea tuturor cromozomilor se produce în următoarele câteva minute după replicarea helixurilor de ADN; noile helixuri de ADN îşi procură proteinele necesare. În această etapă, cei doi cromozomi nou-formați poartă numele de cromatide.

Cauzele leziunilor directe ale nucleului celular sunt diferiți factori fizici, chimici, biologici.

Leziunile nucleului au diferite manifestări morfologice şi funcționale.

Condensarea şi marginarea cromatinei este o alterare reversibilă a nucleului manifestată prin apariția sub membrana nucleară a conglomeratelor de cromatină. Acest proces poate fi

determinat în cazurile micşorării pH-ului celulei la intensificarea proceselor glicolitice.

La acţiunea unor factori nocivi, membrana nucleară formează vacuole prin invaginarea foiţei interne.

Cariopicnoza este o consecinţă a condensării şi marginării cromatinei pe toată suprafaţa nucleului. Fibrele de cromatină se condensează în urma acţiunii ADN-azei şi enzimelor lizozomale.

Cariorexisul este procesul de fragmentare a cromatinei condensate, care poate fi localizată atât sub membrana nucleară, cât şi în citoplasmă.

Carioliza reprezintă lezarea nucleului cu dezintegrarea totală a cromatinei. Cariopicnoza, cariorexisul şi carioliza sunt procese consecutive de murire a nucleului. În realitate se determină şi cariorexis fără cariopicnoză şi carioliză, fragmentele de cromatină fiind eliminate în exterior.

Tulburările mitozei şi anomaliile ritmului mitotic

Ritmul mitotic, adecvat cerinţelor de restabilire a celulelor descuamate sau moarte, în condiţii patologice poate fi modificat. Scăderea ritmului mitotic se determină în ţesuturile prostvascularizate sau îmbătrânite; intensificarea ritmului mitotic se înregistrează în cadrul proceselor inflamatoare, în tumori, la acţiunea hormonilor.

Unii agenţi patogeni (radiaţia ionizantă, antimetaboliţii ca metatrexatul, 6-mercaptopurina) acţionează asupra celulei în faza S a ciclului celular şi micşorează sinteza şi duplicarea ADN-ului. Aceiaşi factori acţionând asupra celulei în faza M a mitozei pot induce blocarea mitozei în metafază până la moartea acută a celulei sau mitonecroză. Mitonecroza se determină în ţesuturile tumorale şi focarele inflamatorii cu necroză.

La acţiunea radiaţiei ionizante, agenţilor chimici, în inflamaţii, tumori, mitoza rezultă un număr şi o structură anormală

de cromozomi – *mitoze multipolare*. Una din manifestările patologiei mitozei este apariţia celulelor polinucleare, ce conţin mai multe nuclee. Celulele multinucleare se întâlnesc şi în stări normale, de exemplu osteoclaştii, celulele megacariocitare. În patologie aşa celule se întâlnesc în tuberculoză, tumori. Citoplasma acestor celule conţine granule şi vacuole, numărul nucleelor variind de la câteva până la sute. Proveniența acestor celule este diferită – epitelială, mezenchimală, histiocitară. În unele cazuri are loc formarea celulelor gigante polinucleare, determinată de contopirea celulelor mononucleare, în altele – prin divizarea nucleelor, fără divizarea citoplasmei. Anomaliile mitozei pot apărea sub acţiunea radiaţiei ionizante, la administrarea preparatelor citostatice în cadrul proceselor tumorale.

6.3. Leziunile reticulului endoplasmatic

Reticulul endoplasmatic prezintă o reţea de structuri veziculare, tubulare şi aplatisate. Pereţii acestora sunt formaţi din bistraturi lipidice, similare cu structura membranei citoplasmatice, conţinând mari cantităţi de proteine. Spaţiul interior al tubilor şi al veziculelor este umplut cu matricea endoplasmatică, mediu lichid diferit de citosol. Substanţele formate în anumite porţiuni ale celulei pătrund în interiorul reticulului, fiind apoi transportate în alte părţi ale celulei. În acest mod suprafaţa vastă a reticulului împreună cu numeroase enzime ataşate de membranele acestuia joacă un rol major în activitatea metabolică a celulei.

Pe faţa externă a membranei reticulului endoplasmatic se află un mare număr de mici particule granulare numite ribozomi. Ribozomii sunt compuşi dintr-un amestec de acid ribonucleic (ARN) şi proteine şi sunt importante în biosinteza proteinelor celulare.

Aparatul Golgi se află în relaţii strânse cu reticulul endoplasmatic şi se prezintă în mod obişnuit ca un ansamblu din 4 sau mai multe straturi suprapuse de vezicule subţiri, izolate, dispuse în vecinătatea nucleului. Acest aparat este foarte dezvoltat la celulele secretorii. Aparatul Golgi funcţionează în ansamblu cu reticulul endoplasmatic. Din reticulul endoplasmatic se desprind în permanenţă mici vezicule de transport ce fuzionează cu aparatul Golgi. În acest mod are loc transportul de substanţe între reticulul endoplasmatic şi aparatul Golgi. Substanţele transportate sunt prelucrate în aparatul Golgi, din care se formează lizozomii, veziculele secretorii sau alţi componenţi citoplasmatici.

Tumefierea reticulului endoplasmatic este un proces patologic tipic drept consecință a hiperosmolarității și tumefierii citoplasmei, care conduce la detașarea de acesta a ribozomilor, dezintegrarea polisomilor cu dereglarea sintezei de proteine celulare și proteine „pentru export" cu consecințele respective.

6.4. Leziunile mitocondriilor

Mitocondriile sunt formate din două membrane constituite din bistrat lipidic în asociație cu proteine. Membrana internă a mitocondriilor are numeroase cute ce formează criste, de care sunt atașate enzimele oxidative. Cavitatea interioară a mitocondriei o constituie matricea, care conține enzime dizolvate necesare pentru scindarea oxidativă a principiilor nutritive. Aceste enzime conlucrează cu enzimele oxidative de pe criste, determinând oxidarea principiilor alimentare cu producere de dioxid de carbon și apă. Energia eliberată este utilizată la sinteza unei substanțe macroergice - adenozin trifosfatul (ATP). ATP-ul este transportat apoi din mitocondrie în afară și difuzează peste tot în celulă, spre a elibera energia sa oriunde este necesar pentru îndeplinirea funcțiilor celulare. ATP este folosit pentru promovarea funcțiilor celulare majore, inclusiv transportul activ de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, fosfat, clor, urat, hidrogen prin membrana celulară, biosinteze de substanțe, lucrul mecanic.

Mitocondriile se pot autoreplica ori de câte ori crește necesitatea de ATP a celulei.

Leziunile mitocondriilor au diferite aspecte.

Tumefierea mitocondrială este o modificare calitativă comună pentru multiplele alterări ale mitocondriilor, care conduce la decuplarea proceselor de fosforilare oxidativă. Tumefierea mitocondriilor este condiționată de mărirea permeabilității membranei externe a mitocondriilor, în caz de hiperosmolaritate și tumefiere a citoplasmei celulare. Acest fenomen patologic se mai întâlnește și în inaniție, hipoxii, intoxicații, febră, la administrarea de tiroxină.

In vitro s-au constatat două tipuri de tumefiere. Primul tip este tumefierea de amplitudine joasă. În cadrul acestui tip de tumefiere creșterea activității energogene conduce la alterarea reversibilă a structurilor proteice. Tumefierea de amplitudine joasă este însoțită de pătrunderea apei prin membrana externă a

mitocondriilor în spațiul format între criste și matricea mitocondrială. În același timp matricea mitocondrială se contractă și devine foarte dură. După faza de contracție mitocondriile revin la starea lor inițială.

Al doilea tip de tumefiere – tumefierea de amplitudine înaltă, apare ca rezultat al creșterii permeabilității membranei interne a mitocondriilor. Consecința acestui proces este nivelarea și fragmentarea cristelor mitocondriale. Tumefierea de amplitudine înaltă poate fi corectată prin creșterea nivelului de ATP și a concentrației de magneziu. Alterarea membranei externe a mitocondriilor este un proces ireversibil, însoțit de pierderea granulelor matricei. Etapa finală e caracterizată prin distrugerea membranelor interne și externe ale mitocondriilor, formarea pe membrana internă a precipitatelor de fosfat de calciu, ce contribuie la calcificarea ireversibilă a mitocondriilor.

Deformarea cristelor mitocondriale cu micșorarea numărului acestora atestă o activitate funcțională joasă a mitocondriilor, în timp ce creșterea numărului de criste denotă intensificarea energogenezei conform necesităților celulei.

Paralel cu modificările cantitative și calitative ale cristelor mitocondriale se determină modificări structurale ale granulelor matricei mitocondriale. Aceste granule cu diametrul de la 20 la 50 nm acumulează cationi bivalenți. Matricea granulelor e formată din proteine, lipide, ioni de potasiu, magneziu, fosfor. Creșterea volumului granulelor se determină în celulele ce conțin în exces ioni de calciu. Hipertrofia granulelor poate fi depistată în ischemia miocardului, în hepatocite la intoxicații cu CCl_4, în celulele musculare în caz de tetanos. Micșorarea numărului de granule sau chiar lipsa acestora se constată în celulele tumorale, în epiteliocitele intestinale și hepatocite supuse ischemiei.

Creșterea numărului și dimensiunilor mitocondriilor s-a depistat în celulele tumorale, în celulele țesuturilor hipertrofiate și

în inflamații, în glandulocitele tiroidei, paratiroidelor, glandelor mamare, glandelor salivare şi bronhiale.

O dereglare funcțională a mitocondriilor comună pentru toate leziunile descrise este *decuplarea oxidării şi a fosforilării oxidative*.

Cristele mitocondriale conțin ATP-sintetază, care cuplează oxidarea substanțelor în ciclul Krebs şi fosforilarea ADP-ului până la ATP. În urma cuplării acestor procese energia eliberată în procesul oxidării este stocată în legăturile macroerge ale ATP-ului. Ulterior energia eliberată din ATP poate fi folosită pentru realizarea funcțiilor celulare multiple.

Procesul de fosforilare oxidativă din mitocondrii posedă un randament energetic mai mare comparativ cu procesul de glicoliză anaerobă din citozol. Astfel, dintr-o moleculă de glucoză în primul caz se formează 38 molecule de ATP, iar în al doilea doar 2 molecule.

Sunt cunoscuți numeroşi factori ca 2,4-dinitrofenolul, dicumarolul, bilirubina, care pot decupla oxidarea de fosforilare cu eliberarea energiei sub formă de căldură. Decuplarea acestor procese conduce la diminuarea sintezei de ATP şi penuria energetică a celulei, ceea ce alterează procesele energodependente atât în insăşi mitocondrii, cât şi în alte structuri celulare (pompele ionice din plasmolemă ş.a.). Astfel, consecutiv decuplării proceselor de oxidare şi fosforilare mitocondriile îşi pierd capacitatea de a acumula ionii de calciu şi potasiu, ceea ce micşorează potențialul transmembranar, provoacă ieşirea ionilor de Ca^{2+} din mitocondrii, spargerea electrică a membranei mitocondriale sub acțiunea propriului potențial. Conform viziunii contemporane, anume alterarea mitocondriilor prezintă un factor decisiv în dezvoltarea proceselor patologice celulare ireversibile.

Penuria energetică a celulei drept consecință a leziunilor mitocondriale afectează pompele ionice de Na^+ şi K^+, ceea ce

anihilează gradientul ionic, gradientul electric cu depolarizarea membranei citoplasmatice şi mitocondriale. Menţinerea gradientelor de Ca^{++} este datorată activităţii canalelor de Ca^{++} potenţial dependente şi a pompelor ionice – Ca^{++} – ATP-aza de pe membrana citoplasmatică, care expulzează Ca^{++} din celulă în exterior, Ca^{++} – ATP-aza din membrana reticulului citoplasmatic, care recaptează ionii de Ca din citoplasmă şi îi înmagazinează în interiorul reticulului şi în pompa similară de pe membrana mitocondriilor. Consecinţă a leziunilor mitocondriale este anihilarea gradientului de Ca^{++} mitocondrii-hialoplasmă şi mărirea concentraţiei acestui ion în hialoplasmă. Concentraţia sporită de calciu în hialoplasmă are mai multe consecinţe: persistenţa contracţiei miofibrilelor, activarea proteazelor lizozomale, a ATP-azelor, endonucleazelor, fosfolipazelor.

6.5. Leziunile lizozomilor

Lizozomii sunt organite veziculare, formate în aparatul Golgi şi dispersate în toată citoplasma. Lizozomii reprezintă un sistem digestiv intracelular, ce conferă celulei posibilitatea de a digera diferite particule străine. În lizozomi s-au depistat peste 50 hidrolaze acide (catepsine, ribonucleaze, hialuronidaza, fosfataza acidă), fosfataza alcalină, iar principalele substanţe pe care le digeră sunt proteinele, acizii nucleici, mucopolizaharidele, lipidele şi glicogenul.

Manifestare a leziunilor lizozomale este *tumefierea şi destabilizarea* membranelor lizozomale.

În mod normal membrana lizozomală împiedică contactul enzimelor din interiorul lizozomilor cu elementele din citoplasmă, şi astfel sunt evitate procesele autolitice eventuale. Destabilizarea sau chiar ruperea membranei lizozomale conduce la ieşirea hidrolazelor în citosol, la hidroliza compuşilor organici din hialoplasmă şi a organitelor celulare şi, în final, la autodegradarea, autoliza celulei.

Tumefierea şi destabilizarea membranelor lizozomale cu creşterea permeabilităţii acestora sunt provocate de hipoxie, aci-

doză, peroxidarea lipidelor membranare şi se instalează la acţiunea radiaţiei ionizante, a endotoxinelor bacteriene în toate tipurile de şoc, hipovitaminoze, hipervitaminoza A. Consecinţă a lezării lizozomilor este ieşirea hidrolazelor lizozomale în hialoplasmă cu degradarea substratelor specifice, inclusiv a proteinelor, cu iniţierea proceselor autolitice intracelulare, care conduc la dezintegrarea celulei. Totodată enzimele lizozomale ies din citoplasma celulelor afectate în spaţiul intercelular, pătrund în mediul intern, inclusiv şi în sânge (enzimemia) cu dezintegrarea structurilor distanţate de focarul afecţiunii celulare primare.

Ca stabilizatori ai membranei lizozomale pot fi numiţi colesterolul, glucocorticoizii, vitamina E, antihistaminicele.

6.6. Consecinţele şi manifestările generale ale leziunilor celulare

Consecinţe ale leziunilor celulare ireparabile şi ireversibile sunt: procesele patologice tipice celulare (distrofiile celulare, apoptoza, necrobioza, necroza); procesele patologice tipice tisulare şi în organe (inflamaţia, atrofia, sclerozarea); procesele patologice tipice integrale (faza acută a leziunilor, hiperkaliemia, enzimemia, febra), insuficienţa funcţională a organelor vitale – insuficienţa circulatorie, respiratorie, renală, hepatică, insuficienţa secreţiei glandelor endocrine, anemii).

Procesele patologice celulare au repercusiuni pentru întregul organism. Mecanismele de generalizare a proceselor celulare sunt cele neurogene, hematogene, limfogene. Consecinţele generale pentru organism ale distrucţiei celulare sunt mediate de ingredienţii celulari eliberaţi în mediul intern – electroliţi, enzime, proteine şi peptide biologic active.

6.6.1. Enzimemia

Orice celulă specializată dispune numai de acele enzime, care catalizează efectiv reacţii în conformitate cu specia celulei date. Unele enzime (sau seturi de enzime) se află în toate tipurile de celule, de exemplu, enzimele implicate în căi metabolice fundamentale cum sunt biosinteza proteinelor şi acizilor nucleici, glicoliza, ciclul acizilor tricarboxilici etc.).

În unele cazuri aceeaşi enzimă apare în forme ce diferă de la un tip de celule la altul. Pe de altă parte, fiecare tip de celulă specializată dispune de seturi de enzime, care catalizează reacţiile metabolice particulare: enzimele implicate în biosinteza hormonilor tiroidieni se află numai în tireocite, cele care participă la biosinteza ureei se află numai în hepatocite, creatinkinaza se află aproape în totalitate în muşchi etc.

Localizarea unor enzime în mitocondriile celulelor hepatice

	Monoaminoxidaza
Membrana externă	Acetil-CoA sintetaza
	Fosfolipaza A2
	Nucleoziddifosfatkinaza
Spaţiul intermembranar	Adenilatkinaza
	NADH dehidrogenaza
Membrana internă	Citocromi (b, c, c1, aa3)
	Succinat dehidrogenaza
	Citratsintetaza
	Izocitratdehidrogenaza
Matrix	Fumaraza
	Glutamatdehidrogenaza
	Enzimele de oxidare ale acizilor graşi

Structura subcelulară, în care se află diverse enzime coincide cu locul de desfăşurare a căii metabolice specifice pentru această structură: enzimele glicolitice şi unele enzime ale biosintezei ureei sunt localizate în citoplasmă, enzimele ciclului Crebs – în mitocondrii, enzimele implicate în biosinteza ARN-urilor sunt localizate în nucleul celular.

Există o serie de enzime, care îşi manifestă activitatea catalitică la nivelul sângelui circulant. Printre acestea se menţionează în primul rând enzimele implicate în coagularea sângelui, o serie de lipaze şi pseudocolinesteraza (colinesteraza nespecifică). Aceste enzime sunt sintetizate de diferite organe, în special de ficat, şi sunt secretate în stare activă în sânge, unde catalizează reacţii specifice. Celelalte enzime, care circulă în plasmă – numărul lor este destul de mare – nu au rol catalitic la acest nivel.

Prezența lor în plasmă este pusă în relație cu reînnoirea fiziologică a celulelor, precum și cu eliberarea enzimelor celulare în cursul activității fiziologice (de ex., kreatinkinaza la efortul fizic). Ieșirea enzimelor intracelulare în sânge este datorată permeabilității membranelor celulare, care permit în mod constant trecerea unor cantități mici de enzime în plasmă. Acest proces se amplifică fie pe parcursul activității fiziologice (de ex., la eforturi musculare intense), fie la distrucția celulelor.

În condiții normale concentrația enzimelor, cu sau fără rol catalitic în plasmă, este cuprinsă între anumite limite considerate valori normale. Constanța concentrației în plasmă a fiecărei enzime este rezultatul echilibrului dintre viteza distrucției celulare, pe de o parte, și a inactivării și eliminării urinare, pe de altă parte. Într-adevăr, durata circulației enzimelor în plasmă este mult mai mică decât în celule. Ea se exprimă prin "timpul de înjumătățire" – timpul, după care activitatea enzimei se reduce la jumătate.

Leziunile celulare de orice etiologie sunt cauzele creșterii sau scăderii activității enzimelor celulare în sânge – a *enzimemiei*. Spectrul enzimemiei și concentrația enzimelor în sânge corespunde atât organului lezat (prezența enzimelor organospecifice), cât și profunzimii alterării celulare (prezența enzimelor specifice pentru diferite organite celulare). Astfel, două enzime – AlAT și AsAT (alaninaminotransferaza și aspartataminotransferaza) sunt specifice pentru hepatocite, însă AlAT este localizată exclusiv în citoplasmă, în timp ce AsAT se află în proporție de 60% în citoplasmă și 40% în mitocondrii. La o leziune discretă a celulelor hepatice, fără afectarea mitocondriilor, se vor elibera în sânge predominant enzimele citoplasmatice. Aceasta face ca raportul AsAT/AlAT, numit raportul lui De Ritis, care la indivizii sănătoși are valoarea în jur de 1,3, să se modifice devenind mai mic decât 1,0 (între 0,7–0,4) la cei suferinzi de hepatită. De menționat și faptul că în cazul icterului hepatocelular activitatea serică AsAT și AlAT crește cu cca o săptămână înaintea creșterii bilirubinei. Revenirea spre normal a acestor indici se face, în cazul unei evoluții favorabile, după cca 5–7 săptămâni, valorile rămânând ridicate atâta vreme cât persistă procesele citolitice.

Fosfataza alcalină prezintă valori ridicate în icterul obstructiv, dar și în cazul unor sarcoame osteoblastice, în hiperparatiroidism și carcinomul metastatic. Nivelul fosfatazei acide este

crescut în cazul cancerului de prostată şi în unele neoplasme ale glandei mamare.

Valori crescute ale activităţii amilazei se constată în cazurile de obstrucţie intestinală, pancreatită acută şi diabet. Colinesteraza este una din puţinele enzime care oferă informaţii referitor la funcţia renală; ea prezintă activitate crescută în sindromul nefrotic.

6.6.2.Hiperkaliemia

Leziunile celulare se asociază cu eliberarea din celulele alterate a potasiului şi cu hiperkaliemie consecutivă. Creşterea concentraţiei de potasiu în sânge reduce gradientul de concentraţie a acestui electrolit dintre citoplasmă şi interstiţiu, reduce potenţialul de repaus (depolarizare), modificând excitabilitatea celulelor excitabile – mai întâi o măreşte, iar apoi o micşorează până la inhibiţie depolarizantă. Deosebit de sensibile la kaliemie sunt miocardiocitele, care primele reacţionează la aceste dishomeostazii prin modificări caracteristice ale ECG.

6.6.3. Răspunsul fazei acute

Una din reacţiile stereotipe ale organismului la leziunile celulare este răspunsul fazei acute.

Răspunsul fazei acute reprezintă un proces patologic integral consecutiv proceselor patologice celulare, tisulare şi în organe caracterizat printr-un complex de reacţii din partea sistemelor de reglare şi protecţie cu modificări ale homeostaziei organismului.

Cauzele răspunsului fazei acute sunt procesele patologice celulare şi tisulare – leziuni celulare, necroză celulară, distrofii, dereglări discirculatorii regionale, inflamaţie, alergie, neoplazie.

Răspunsul fazei acute este declanşat de substanţele biologic active eliberate la activarea, degranularea sau leziunea celulelor de origine mezenchimală: mastocitelor, macrofagilor, limfocitelor, neutrofilelor, endoteliocitelor, fibroblaştilor. Cei mai importanţi mediatori celulari sunt interleukinele IL-1 şi IL-6, factorul necrozei tumorale (TNF-α), proteinele fazei acute. Mediatorii eliberaţi din celule în interstiţiu declanşează reacţie locală inflamatorie, iar fiind secretaţi în circulaţia sistemică interacţionează cu receptorii specifici celulari din alte organe, iniţiind diverse reacţii sistemice ale fazei acute – reacţii din partea SNC, febra, activarea sistemului endocrin, leucocitar şi imun. Sub acţiunea mediatorilor primari ficatul secretă proteinele fazei acute, care de asemenea mediază diferite efecte generale.

Efectele mediatorilor fazei acute sunt multiple şi diverse. *Interleukina 1* este o citokină polifuncţională secretată de leucocite, macrofagi, fibroblaşti, celulele neuronale şi gliale. Ea stimulează ciclooxigenaza şi producţia de prostaglandine (efect proinflamator), provoacă febra (efect pirogen), stimulează sistemul imun prin activizarea limfocitelor Th, activează secreţia corticotropinei şi a glucocorticoizilor (efect stresogen). Efectul proinflamator al IL-1 serveşte ca factor patogenetic în evoluţia aterosclerozei, şocului septic, artritei reumatoide, distresului respirator la adulţi, inflamaţiei intestinelor, rinichilor.

Interleukina-6 este produsă de mai multe celule (macrofage, endoteliocite, epiteliocite, imunocite ş.a.) activate de acţiunea bacteriilor, antigenelor heterogene, mediatorilor inflamatori. IL-6 este principalul stimulator al sintezei şi secreţiei proteinelor fazei acute de către ficat. Din efectele principale fac parte activarea secreţiei corticotropinei şi a glucocorticoizilor, febra, stimularea leucopoiezei cu leucocitoză, diferenţierea limfocitelor B şi T. Hiperproducţia IL-6 iniţiază procese autoimune, osteodistrofice, reacţii inflamatoare.

Factorul necrozei tumorale (TNF-α) este produs de macrofagi, limfocite, leucocite neutrofile, mastocite sub acțiunea bacteriilor și toxinelor bacteriene, a IL1 și IL-6 și a. TNF-α posedă acțiune antitumorală și o puternică acțiune proinflamatoare, provoacă caşexia în bolile cronice. Hiperproducția de TNF-α exercită efecte toxice sistemice – diminuarea contractibilității miocardului, insuficiență circulatorie, hipotensiune arterială, reducerea returului venos spre cord, hiperpermeabilitate vasculară, coagularea intravasculară diseminată și, în integral, șocul cu insuficiența poliorganică.

Din *proteinele fazei acute* sintetizate și secretate de ficat fac parte proteina C-reactivă, amiloidul A seric, fibrinogenul, haptoglobina, α-1 antitripsina, α-1-antihimotripsina ș.a. Producția și concentrația în sânge a proteinelor fazei acute creşte în leziunile celulare. Totodată, concentrația altor proteine (transferina, albuminele) se micșorează. Se consideră că glucocorticoizii și Il-1 stimulează sinteza în ficat a proteinelor fazei acute. Funcțiile majore ale proteinelor fazei acute sunt declanșarea inflamației, stimularea fagocitozei, fixarea radicalilor liberi de oxigen, inactivarea enzimelor serice.

Proteina C-reactivă, component al sistemului protectiv natural, stimulează secreția citokinelor, activează complementul, recunoaşte și se asociază la antigenele heterogene de pe celulele microbiene, opsonizându-le și contribuind astfel la fagocitoza acestora.

Amiloidul A seric din componența lipoproteinelor de densitate mare provoacă adeziunea și chimiotactismul limfocitelor și macrofagilor, contribuie la inițierea inflamației în plăcile ateromatoase din peretele vascular, predispune la amiloidoză.

Fibrinogenul posedă acțiune antiinflamatoare, creează carcasa necesară pentru reparația plăgilor.

Ceruloplasmina posedă efect antioxidant, iar haptoglobina asociază hemoglobina eliberată dir eritrocite în procesul hemolizei.

Antienzimele inhibă activitatea enzimelor pătrunse în sânge în cadrul leziunilor celulare (tripsina şi chimotripsina, elastaza, colagenaza, plasmina, trombina, renina, proteazele leucocitare), atenuând efectele patogene ale acestora.

Manifestările răspunsului fazei acute sunt exprimate prin activarea sistemelor nervos, endocrin, imun, sanguin. Clinic acestea se traduc prin simptome generale (febră, apatie, anorexie), artromiogene (mialgia, artralgia), endocrine (hipersecreţia de corticotropină şi glucocorticoizi, insulină, vasopresină), metabolice (intensificarea catabolismului), sanguine (hipoalbuminemia, apariţia în circulaţie a proteinelor specifice ale fazei acute, accelerarea VSH, activarea complementului, a sistemului fluidocoagulant, leucocitoza neutrofilă).

Semnificaţia biologică a reacţiei fazei acute este dialectic ambiguă – la intensitate adecvată ea este favorabilă pentru organism, având rol protectiv, reparativ, iar la o intensitate exagerată provoacă procese inflamatorii hiperergice şi procese patologice integrale – şocul, caşexia.

6.6.4. Febra

Concomitent cu inflamaţia organului lezat şi reacţia fazei acute, leziunile celulare apărute în organism la acţiunea factorului patogen provoacă şi febra.

Febra (lat. *febris*, gr. *pyrexia*) este un proces patologic integral tipic ce apare la om şi la animalele homeoterme ca răspuns la leziunile celulare şi la inflamaţie şi se caracterizează prin restructurarea termoreglării şi deplasarea punctului de reglare a temperaturii («set point») la un nivel mai înalt. Febra se manifestă prin ridicarea temporară a temperaturii corpului indiferent

de temperatura mediului ambiant, fiind însoțită de obicei de modificări caracteristice ale metabolismului şi funcțiilor sistemelor şi organelor. În context biologic larg febra reprezintă reacția generală a organismului la factorii biologici eventual nocivi sau la leziunile celulare şi este orientată spre eliminarea factorului patogen din organism şi spre restabilirea integrității lezate a organismului. Or, acțiunea factorului nociv, leziunile celulare, inflamația şi febra sunt procese asociate inseparabil, care evoluează concomitent şi vizează un obiectiv strategic general – restabilirea homeostaziei organismului.

Etiologia febrei

Febra este cauzată în mod exclusiv de substanțe specifice – pirogeni (de la gr. *pyr* – foc, geraţie). În funcție de originea lor, pirogenii se clasifică în:

I. Pirogenii primari:

1) pirogeni exogeni – pirogeni exogeni infecțioşi
– pirogeni exogeni neinfecțioşi;

2) pirogeni endogeni.

II. Pirogeni secundari.

Pirogenii primari. O particularitate distinctivă a pirogenilor primari constă în faptul că ei nu provoacă nemijlocit febra, ci contribuie la elaborarea pirogenilor secundari (leucocitari).

Pirogenii exogeni se divizează în pirogeni infecțioşi şi pirogeni neinfecțioşi. Din pirogenii exogeni infecțioşi fac parte produsele activității vitale (endo- şi exotoxine) sau produsele descompunerii microorganismelor, virusurilor, paraziților (de exemplu, micobacteria tuberculozei, strepto- şi stafilococii, gonococii, virusurile hepatitei, mononucleozei infecțioase etc.). Ei constituie o parte componentă a endotoxinelor microbieni. Din punctul de vedere al componenței chimice pirogenii infecțioşi reprezintă lipopolizaharide, proteine (de exemplu, pirogenii agenților patogeni ai dizenteriei, tuberculozei). Membranele

bacteriilor gram-pozitive şi ale celor gram-negative conţin o substanţă foarte activă – acidul muraminic, component al peptidoglicanilor membranari şi stimulator puternic al sintezei pirogenilor secundari. De menţionat că proprietăţile toxice ale pirogenilor exogeni nu reflectă caracterul lor piretogen: dozele toxice depăşesc de câteva mii de ori dozele piretogene. În cazul administrării repetate în organism a lipopolizaharidelor bacteriene (de exemplu sub forma preparatelor piretogene purificate, cum ar fi pirogenalul), acţiunea lor piretogenă slăbeşte, instalându-se starea de toleranţă.

Pirogenii exogeni neinfecţioşi reprezintă seruri imune, imunoglobuline umane, substituenţi de sânge sau plasmă şi fracţiuni proteice plasmatice obţinute din sânge, care se administrează cu scop de tratament sau profilaxie.

Substanţe endogene cu proprietăţi piretogene se conţin în celulele organismului, dar fiind eliberate pot provoca febra (de ex., în cazul leziunii mecanice a ţesuturilor, necrozei, infarctului miocardic, inflamaţiilor aseptice, hemolizei etc.).

În unele cazuri pot avea loc reacţii febroide cunoscute sub denumirea de *hipertermii endogene*. Spre deosebire de febră acestea nu sunt condiţionate de acţiunea pirogenilor, ci apar ca rezultat al stimulării sistemului nervos simpatic (de exemplu, în stres) sau a acţiunii directe asupra celulelor organelor şi ţesuturilor cu decuplarea oxidării de fosforilare (de exemplu în cazul excesului de hormoni tiroidieni).

Hipertermiile endogene se clasifică în *neurogene* (centrogene – apar în cazul traumatizării creierului, psihogene – nevroze, supraîncordarea emoţională şi intelectuală, sugestie hipnotică, reflexe – în cazul urolitiazei, litiazei biliare, iritaţiei peritoneale însoţite de sindromul algic); *endocrine* – hipertireoză, feocromocitom; *medicamentoase* – pirogene, proteine, polipeptide, cafe-

ina, efedrina, antibiotice, sulfamide; *metabolice* – febra ereditară de familie, boala lui Fabri (lipomatoza distopică).

Pirogenii secundari reprezintă polipeptide sau proteine cu masa moleculară cuprinsă între 155 şi 4000 daltoni şi sunt desemnaţi ca *pirogene leucocitare (PL)*. Pirogenele leucocitare includ 2 polipeptide mai active care, conform propunerii lui J.Oppenheim (1979), sunt determinate în prezent ca interleukina-1 (IL-1). IL-1 este considerată drept unul din mediatoriicheie în patogenia febrei şi a formei acute a inflamaţiei. IL-1 stimulează secreţia prostaglandinelor şi proteinelor fazei acute – amiloizilor A şi P, C-proteinei reactive, haptoglobinei, antitripsinei şi ceruloplasminei. Sub acţiunea IL-1 se iniţiază producţia de T-limfocite ale interleukinei-2 (IL-2) şi se intensifică expresia receptorilor celulari. În afară de aceasta, are loc amplificarea proliferării B-limfocitelor, stimularea sintezei anticorpilor şi expresia receptorilor membranari pentru imunoglobuline. În condiţii normale IL-1 nu pătrunde prin bariera hematoencefalică, însă în cazul dereglării permeabilităţii acesteia (de ex., în inflamaţie) IL-1 parvine spre regiunea preoptică a hipotalamusului şi interacţionează cu receptorii neuronilor centrului de termoreglare.

Proprietăţi piretogene posedă de asemenea şi IL-L-alfa (eliminată de celulele endoteliului vascular, fibroblaşti), IL-6, limfotoxina, factorul necrozogen, interferonii etc. Surse de PL sunt celulele fagocitare ale sângelui (neutrofilele, monocitele) şi macrofagele tisulare, astrocitele, precum şi T- şi B-limfocitele. Pirogenii secundari nu intră în componenţa celulelor, ci se sintetizează sub influenţa stimulului corespunzător. Un astfel de stimul pentru iniţierea sintezei de pirogene leucocitare poate fi fagocitoza microorganismelor sau celulelor lezate, a complexelor imune, particulelor heterogene.

Formarea pirogenilor endogeni constituie veriga principală a patogeniei febrei, independent de cauzele care o provoacă.

Patogenia febrei

Pătrunderea în organism a substanțelor pirogene exogene sau formarea în organism a substanțelor pirogene endogene conduc la sinteza de către celulele competente a pirogenilor secundari (pirogenilor leucocitari, PL). Din momentul contactului pirogenilor primari cu macrofagele are loc inițierea sintezei pirogenilor secundari. Mecanismul ce condiționează sinteza şi eliminarea pirogenilor endogeni este studiat insuficient. La ora actuală există următorul concept referitor la sinteza PL. Pentru inducerea reacției febrile este insuficientă acțiunea numai a unui pirogen; este necesară prezența unui complex de factori stimulanți (de obicei prezența unui focar inflamator). Sinteza şi eliminarea pirogenilor secundari necesită o perioadă latentă, pe parcursul căreia are loc leucopenia, cauzată de aderența leucocitelor la peretele vascular, de diapedeza ulterioară şi sechestrarea acestora în țesuturi. Sinteza pirogenilor secundari se realizează *de novo* şi este determinată de derepresia represorului fiziologic specific (după mecanismul feed-back), ceea ce se manifestă prin accelerarea sintezei acidului ribonucleic (m-ARN) respectiv. Eliminarea din celule a pirogenilor secundari necesită prezența cationilor Ca^{2+} şi K^{+}. Spre deosebire de pirogenii primari (bacteriali şi nebacteriali), cei secundari au un caracter strict specific şi pot fi considerați adevărații mediatori ai febrei.

Pirogenii secundari secretați în umorile organismului sunt vehiculați în sistemul nervos central (SNC) unde acționează asupra neuronilor centrului de termoreglare din hipotalamus. S-a constatat că neuronii zonei date a hipotalamusului au membrane prevăzute cu receptori specifici, care interacționând cu PL activează sistemul adenilatciclazei. Ca rezultat în celule creşte cantitatea de adenozinmonofosfat ciclic (AMPc). În plus, sub influența pirogenilor secundari are loc activarea ciclooxigenazei cu intensificarea sintezei prostaglandinelor din grupa E1, care mă-

resc concentrația AMPc din hipotalamus pe seama inhibării enzimei fosfodiesteraza. AMP-c modifică nemijlocit sensibilitatea neuronilor centrului de termoreglare la temperatura sângelui şi la semnalele de la receptorii termosensibili de pe piele. Se presupune că sub acțiunea PL punctul de reglare a centrului termoreglator se comutează la un nivel mai înalt al temperaturii decât norma şi ca rezultat centrul termoreglator percepe temperatura normală a corpului ca fiind scăzută. În consecință, se emit impulsuri spre centrele sistemului nervos vegetativ (SNV), iar prin aceştia – şi asupra glandelor endocrine (suprarenale, tiroida). Efectul constă în excitarea sistemului simpatic cu inhibiția reciprocă a sistemului parasimpatic. Excitația sistemului nervos simpatic conduce la spasmul vaselor periferice, reducerea secreției sudorale, intensificarea secreției adrenalinei şi noradrenalinei, a hormonilor tiroidieni, ceea ce, pe de o parte, limitează cedarea căldurii (termoliza), iar pe de altă parte, intensifică termogeneza în organism. Intensificarea termogenezei se realizează pe seama amplificării proceselor catabolice şi termogenezei miogene prin contracțiile involuntare ale muşchilor scheletului – tremor muscular. Reducerea termolizei se realizează prin spasmul vaselor pielii şi a țesutului adipos subcutanat, micşorarea producției şi eliminării sudorii şi diminuarea respirației externe. În aşa mod homeostazia termică se instalează la un nivel mai înalt, caracterizat prin termogeneza intensificată, termoliza redusă şi activitatea centrului termoreglator orientată spre menținerea activă a temperaturii corpului la un nivel mai ridicat.

Aşadar, restructurarea termoreglării în febră este însoțită de retenția activă a căldurii în organism indiferent de temperatura mediului înconjurător. În aceasta şi constă deosebirea esențială a febrei de supraîncălzire la acțiunea temperaturii înalte a mediului ambiant, când hipertermia este dovadă a dereglării activității centrului termoreglator.

Stadiile febrei

În dezvoltarea reacției febrile putem urmări trei stadii:

1) stadiul ridicării temperaturii corpului (*stadium incrementi*);
2) stadiul menținerii temperaturii la un nivel înalt (*stadium fastigii*);
3) stadiul scăderii temperaturii corpului (*stadium decrementi*).

Stadiul ridicării temperaturii se caracterizează prin predominarea termogenezei asupra termolizei pe seama diminuării pierderii de căldură. S-a constatat că în această perioadă termogeneza poate să crească maxim doar cu 50% față de nivelul inițial, ceea ce nu este suficient pentru ridicarea temperaturii corpului. Aceasta indică că aportul maxim în ridicarea temperaturii corpului îl are limitarea termolizei. Amplificarea termogenezei este condiționată în mare măsură de intensificarea proceselor de oxidare în organele interne (mai ales în mușchi și ficat – termogeneza necontractilă). Termogeneza în mușchi se realizează prin contracții involuntare – tremor, apariția frisoanelor.

Reducerea termolizei în această perioadă de dezvoltare a febrei se obține de asemenea pe seama reacției elaborate pe parcursul evoluției – contractarea mm. errectores pilorum, care rezultă efect dublu – zbârlirea părului (la animale) și spasmul mușchilor circulari a ducturilor glandelor sudoripare, ceea ce stopează eliminarea sudorii și cedarea de căldură prin evaporare (această reacție la om se exteriorizează prin «piele de găină»).

Ridicarea temperaturii corpului continuă până când va fi atins un nou nivel spre care «se deplasează» punctul de termoreglare. Creșterea maximă a temperaturii aproape niciodată nu depășește 42,2°C (în rect) și rareori trece de 41,1°C. Se presupune că există un mecanism protector special ce împiedică creșterea excesivă a temperaturii corpului în caz de febră (În hiper-

termia provocată de temperatura ridicată a mediului acest mecanism nu funcționează și temperatura corpului poate să depășească 42,2° C.).

În funcție de valoarea maximă a temperaturii corpului febra se divizează în:

1) subfebrilă – până la 38°C;
2) moderată sau febrilă – de la 38 până la 39°C;
3) înaltă – 39,1 până la 40°C;
4) hiperpiretică – peste 40 °C.

Nivelul maxim al temperaturii corpului în febră depinde atât de proprietățile pirogene ale factorului biologic, care a provocat boala, cât și de particularitățile organismului – vârsta, sexul, constituția, starea funcțională a SNC, endocrin și altor sisteme. La bolnavii astenici și istoviți bolile infecțioase pot decurge fără febră, ceea ce constituie un simptom nefavorabil și agravează evoluția bolii. Pe fundalul administrării substanțelor narcotice în organism febra de asemenea nu se manifestă.

Deși semnificația biologică a febrei constă în protecția organismului de factorii patogeni biologici, febra hiperpiretică devine ea singură nocivă, provocând leziuni celulare și tulburări grave ale SNC, convulsii (mai ales la copiii în vârstă de până la 3 ani), comă. Aceste stări însoțesc adeseori infecțiile virale, toxicozele grave. Hiperpirexia prezintă un mare pericol de asemenea pentru persoanele de vârstă înaintată.

Stadiul menținerii temperaturii înalte. Acest stadiu se caracterizează prin echilibrarea proceselor de termogeneză și termoliză, ce decurg la un nivel mai înalt decât cel normal. Termogeneza rămâne la nivel înalt în timp ce termoliza se amplifică prin dilatarea vaselor periferice, accelerarea respirației, intensificarea moderată a secreției sudorale. Temperatura înaltă se menține atâta timp, cât persistă în organism factorii pirogeni. Febra pre-

zintă un indiciu al evoluției bolii şi al eficacității tratamentului antiinfecțios.

În funcție de variațiile nictemerale ale temperaturii (diferența dintre valorile de dimineață şi seară) în cel de al doilea stadiu al febrei, ea se divizează în următoarele tipuri:

1) *febra continuă (febris continua)* – oscilațiile nictemerale ale temperaturii nu depăşesc 1°C (de ex., în pneumonie virală, pneumonie francolobară, pseudotuberculoză, febră tifoidă);

2) *febra remitentă (febris remittens)* – variațiile nictemerale constituie nu mai puțin de 1°C, însă temperatura minimă a corpului niciodată nu scade până la valori normale;

3) *febra intermitentă (febris intermittens)* – se caracterizează prin variații nictemerale considerabile ale temperaturii corpului, cu scăderea temperaturii dimineața până la valori normale (de ex., în bruceloză, iersinioză, mononucleoza infecțioasă, pleurezia exsudativă, tuberculoză);

4) *febra hectică (febris hectica)* – uneori se consemnează ca febra septică; se manifestă prin alternarea ascensiunilor de temperatură (peste 40°C) cu scăderea bruscă a acestora, variațiile nictemerale ale temperaturii constituind 3–5°C (de ex., în legioneloză, septicemie, toxoplasmoză generalizată etc);

5) *febra atipică (febris athypica)* se caracterizează prin dereglarea totală a ritmurilor circadiene de temperatură – dimineața temperatura poate fi mai mare decât seara (de exemplu, în septicemie gravă, tuberculoză);

6) *febra recurentă (febris recurrens)* se distinge prin reinstalarea febrei după o perioadă afebrilă (de exemplu, în febra tifoidă, limfogranulomatoză, malarie);

7) *febra recidivantă* ca variantă a febrei recurente în maladiile cronice (de exemplu, în osteomielita nevindecată);

8) *febra ondulantă* se distinge prin ascensiuni şi scăderi ritmice ale temperaturii corpului şi prin perioade cu valori normale

(de ex., în bruceloză, leişmanioză, limfogranulomatoză, ornitoză etc.).

Ascensiunea temporară, în episoade de scurtă durată (câteva ore), a temperaturii corpului până la cel mult 37,5–38°C *(febris ephemera)* se înregistrează uneori în diverse dereglări neuroendocrine (de exemplu, în timpul menopauzei), în unele infecţii cronice.

Stadiul scăderii temperaturii. O dată cu eliminarea din organism a pirogenului primar şi cu sistarea sintezei de pirogeni secundari încetează şi acţiunea acestora asupra neuronilor centrului termoreglator cu revenirea punctului de referinţă la valoarea normală – cca 36,6°C. După această comutare a punctului de referinţă temperatura corpului în febră este percepută ca ridicată, sistemul simpatic se inhibă, iar cel parasimpatic se activează. Aceasta rezultă intensificarea termolizei şi diminuarea termogenezei. Termoliza creşte în urma dilatării vaselor sanguine ale pielii, intensificării secreţiei sudorale şi intensificării respiraţiei externe. Concomitent se micşorează termogeneza şi temperatura corpului începe să scadă.

Scăderea temperaturii poate fi rapidă (*criză*) sau lentă (*lizis*). Criza conduce adesea la dezvoltarea insuficienţei circulatorii acute (colaps) şi poate avea sfârşit letal. Scăderea temperaturii prin lizis este suportată mult mai uşor de către bolnavi şi de obicei nu provoacă complicaţii.

Adesea după suportarea febrei funcţia normală a centrului de termoreglare se restabileşte treptat, ceea ce se manifestă prin caracterul instabil al temperaturii pe parcursul unei perioade oarecare.

Starea funcțională a organelor și sistemelor în febră

Febra este însoțită de modificarea funcțiilor tuturor sistemelor organismului, însă acestea poartă caracter diferit în funcție de stadiul febrei.

Sistemul nervos central. Febra conduce la dereglări ale funcțiilor scoarței cerebrale. La oameni se constată o excitabilitate crescută (mai ales în primul stadiu al febrei). Un simptom clinic frecvent al febrei este cefaleea. Febrele cu temperaturi înalte sunt însoțite adesea de delir, halucinații, este posibilă pierderea cunoștinței. La copii pot apărea convulsii.

Sistemul endocrin. Se activează sistemul hipotalamo-hipofizar, se constată simptome de stres. Excitarea sistemului nervos simpatic în primul și al doilea stadiu de febră este însoțită de formarea intensă a adrenalinei. Se activează funcția tiroidei, ceea ce contribuie la intensificarea metabolismului bazal.

Sistemul cardiovascular. Febra se caracterizează prin modificări esențiale ale funcțiilor cordului și vaselor sanguine. Conform regulii Libermeister, ridicarea temperaturii corpului cu 1°C este însoțită de accelerarea contracțiilor cardiace cu 8–10 pe minut. Aceasta are loc din cauza încălzirii locale a nodului sinuzal. În afară de aceasta, are importanță ridicarea tonusului sistemului nervos simpatic. În consecință crește volumul sistolic și debitul cardiac. În primul stadiu al febrei tensiunea arterială poate să crească ca rezultat al spasmului vaselor periferice și redistribuirii sângelui spre organele interne («centralizarea circulației sanguine»). În stadiul al treilea scăderea critică a temperaturii poate să conducă la dezvoltarea colapsului, cauzat de scăderea bruscă a tonusului vaselor arteriale. Urmează să menționăm că unele boli infecțioase grave decurg fără să fie însoțite de tahicardii pronunțate, de exemplu febra tifoidă, febra recurentă. Intoxicația puternică ce apare în aceste cazuri frânează activi-

tatea funcțională a nodului sinuzal – se dezvoltă bradicardia. În cazul febrei înalte la unii bolnavi apar aritmii cardiace.

Aparatul respirator. În primul stadiu al febrei frecvența respirației scade, iar ulterior crește, ceea ce contribuie la reducerea inițială a termolizei cu intensificarea ulterioară.

Aparatul digestiv și ficatul. Febra este însoțită de modificări pronunțate ale digestiei, condiționate de hiposecreția tuturor glandelor digestive (glandele salivare, gastrice, pancreasul, ficatul, glandele intestinale), hipotonie și hipochinezie totală, stagnarea bolului fecal (constipație spastică sau atonică). Din cauza diminuării secreției salivare apare uscăciunea mucoasei cavității bucale (xerostomia), limba saburată. Se constată scăderea poftei de mâncare, hiposecreție cu hipoaciditate gastrică. Se tulbură funcția endocrină a tractului digestiv (secreția gastrinei, secretinei, a peptidei intestinale vasoactive etc.), ceea ce agravează și mai mult dereglările existente. Dereglările digestiei cavitare și parietale provoacă disbacterioză, meteorism, autointoxicație intestinală. În cele din urmă poate să se dezvolte maldigestia și malabsorbția. În febră se modifică și funcțiile ficatului. Se intensifică funcția de dezintoxicare și cea de barieră. Febra moderată stimulează activitatea fagocitară a celulelor Kupffer din ficat.

Rinichii și metabolismul hidro-electrolitic. În primul stadiu al febrei diureza sporește ca rezultat al spasmului vaselor eferente și sporirii presiunii de filtrare. Concomitent se intensifică eliminarea apei și a clorizilor. În stadiul al doilea diureza scade, apa, sodiul și clorizii se rețin în organism, ceea ce este cauzat de intensificarea secreției aldosteronului. În stadiul scăderii temperaturii corpului eliminarea apei și a clorizilor crește (mai ales în cazul secreției sudorale intense), crește diureza. Aceasta poate avea ca urmare deshidratarea organismului.

Modificările metabolismului. Febra este însoțită de modificări ale tuturor tipurilor de metabolism, acestea fiind în mare

parte nespecifice, caracteristice şi pentru alte tipuri de procese patologice (de exemplu, hipoxia, stresul). Drept trăsătură specifică a febrei este considerată *intensificarea proceselor de oxidare şi creşterea metabolismului bazal.* S-a constatat că o dată cu ridicarea temperaturii cu 1°C metabolismul bazal se măreşte cu 10–12%. Concomitent sporeşte necesitatea în oxigen. Conţinutul de CO_2 în sângele arterial scade din cauza hiperventilaţiei alveolare. O consecinţă a hipocapniei este spasmul vaselor cerebrale, scăderea afluxului de sânge şi oxigen spre creier. Modificările *metabolismului glucidic* în cazul febrei sunt condiţionate de excitarea sistemului nervos simpatic, ceea ce se manifestă prin dezintegrarea intensă a glicogenului în ficat, depleţia hepatocitelor în glicogen, ridicarea nivelului de glucoză în sânge (hiperglicemie). Aceste modificări condiţionează (în îmbinare cu dereglările metabolismului lipidic) acumularea corpilor cetonici în organism, dezvoltarea cetoacidozei.

Febra este însoţită de asemenea de dereglarea *metabolismului lipidic*. Se intensifică mobilizarea grăsimilor din depozite (lipoliza în ţesutul adipos), ceea ce constituie sursa principală de energie la bolnavi. În urma epuizării rezervelor de glicogen se dereglează oxidarea acizilor alifatici superiori, se intensifică elaborarea corpilor cetonici. La bolnavi se constată hipercetonemie şi hipercetonurie.

Metabolismul proteic de asemenea se modifică considerabil: echilibrul azotului devine negativ, fapt cauzat atât de dezintegrarea intensă a proteinelor, cât şi de aportul insuficient de proteine în organism, condiţionat de anorexie şi dereglările digestiei. Pe acest fundal se pot intensifica fenomenele de carenţă proteică.

Dereglările *metabolismului hidrosalin* în cazul febrei pot conduce la evoluţia unei deshidratări izotonice grave însoţite de tulburări ale funcţiilor SNC. La copii se dezvoltă rapid tulburări

ale termoreglării, hipertermia, adesea apar convulsii. Dereglările metabolismului hidrosalin în cazul febrei corelează deseori cu dereglări ale echilibrului acido-bazic – febra moderată este însoțită frecvent de alcaloză gazoasă, iar febra înaltă și hiperpiretică – de acidoză negazoasă. Febra conduce la scăderea conținutului de fier liber în serul sanguin; totodată crește conținutul de feritină. În cazul febrei îndelungate este posibil să se dezvolte carența de fier – apare anemia hipocromă. Scăderea activității fermenților ce conțin fier conduce la dereglări ale proceselor respirației tisulare, mai ales în creier. În febră scade cantitatea de zinc și crește cantitatea de cupru.

Importanța biologică a febrei

Febra ca proces patologic tipic apărut pe parcursul evoluției are o mare importanță și determină în mare măsură rezoluția benefică a bolilor. Febra moderată are o serie de proprietăți protective: 1) stimulează elaborarea anticorpilor, activitatea citokinelor (de exemplu, a interferonului); 2) stimulează imunitatea celulară; 3) stimulează fagocitoza; 4) frânează dezvoltarea reacțiilor alergice; 5) inhibă multiplicarea microbilor și virusurilor și exercită o acțiune bactericidă (de exemplu, s-a constatat că gonococii și treponemele pier la o temperatură de 40–41° C); 6) micșorează rezistența microbilor la antibiotice. Luând în considerare cele spuse mai sus, în prezent nu se recomandă administrarea substanțelor antipiretice în terapia febrei moderate.

Importanța protectivă a febrei și-a găsit aplicare în elaborarea preparatelor pentru așa-numita *piroterapie* – metodă de tratament al infecțiilor cronice cu evoluție torpidă (de exemplu, al sifilisului) prin febra indusă artificial.

Impactul negativ al febrei asupra organismului constă în faptul că febra înaltă poate altera în mod direct celulele SNC, impune suprasolicitarea funcțională a aparatului cardiovascular, dereglează procesele digestive, intensifică metabolismul. Febra

este suportată deosebit de greu de către persoanele de vârstă înaintată, precum şi de copii de vârstă fragedă. Febra îndelungată (de exemplu, în cazul tuberculozei, proceselor septice cronice) poate extenua bolnavul.

Tactica medicului vis-a-vis de bolnavul cu febră necesită atitudine individuală luând în considerare specificul şi gravitatea bolii, caracterul febrei, modul cum pacientul suportă febra, contraindicaţiile posibile pentru terapia antipiretică.

6.6.5. Stresul. Sindromul general de adaptare

Procesele patologice la nivel celular, tisular şi de organ (leziuni celulare, distrofii celulare, necroza, inflamaţia) prin mecanismele nespecifice de generalizare (neurogene, umorale) provoacă inevitabil şi reacţii generale ale organismului prin intermediul sistemelor integrative (SNC şi glandele endocrine). Aceste reacţii generale, ca şi orice fenomen biologic, poartă caractere dualiste – ele prezintă reacţii biologic benefice (adaptare, compensare, protecţie, reparaţie), dar posedă şi calităţi eventual patogene, alterative. Complexul de reacţii generale ca răspuns la leziunile celulare în aspect istoric au fost evidenţiate ca "homeostazie" (W.Kennon), "măsură fiziologică a organismului contra leziunii" (I.Pavlov), "sistemul nervos simpatic adaptativ-trofic" (L.Orbeli). Dezvoltarea ulterioară a conceptului despre sistemul general adaptativ-compensator a fost teoria lui Hans Selye despre "stres" (1936). De menţionat că pe parcursul a aproape 7 decenii noţiunea de stres s-a îmbogăţit cu informaţii noi, s-a ramificat. În viziunea contemporană noţiunea de stres s-a transformat dintr-un fenomen fiziologic, medical în unul biologic universal, psihologic, filozofic, social. În cele ce urmează fenomenul stres va fi descris doar ca reacţie generală stereotipă a organismului la procese patologice celulare, tisulare, de organ.

Stresul (sindromul general de adaptare) prezintă un complex de reacții nespecifice al organismului ca răspuns la acțiunea factorilor exogeni sau endogeni de o intensitate sporită (stresori), caracterizat prin reacții adaptative, protective, compensatoare și reparative, care vizează restabilirea homeostaziei și supraviețuirea organismului în noile condiții.

Inițial stresul a fost descris ca reacție generală nespecifică, predominant adaptativă, a organismului la leziunile provocate de numeroși factori patogeni – inocularea parenterală a extractelor din organe, substanțe toxice, acțiunea temperaturilor joase și ridicate, infecții, traume, hemoragii, iritarea sistemului nervos și mulți alții. Studiul sistematic efectuat de Hans Selye asupra modificărilor morfologice și funcționale, deseori identice, produse de diverși factori de agresiune fizică, chimică, biologică, psihică sau socială au evidențiat caracterul nespecific al reacțiilor, comune pentru diferiți agenți ai mediului ambiant. Predominant aceste reacții prezintă ansamblul de răspunsuri neuro-endocrine și metabolice ale organismului la acțiunea factorilor stresanți denumit de Selye „*sindrom general de adaptare*" (SGA) (1939), iar de către Laborit – „*reacție oscilantă postagresivă*" – (ROPA) (1955). Reacțiile neuro-endocrino-metabolice adecvate factorului stresant și care asigură rezistența și restabilirea echilibrului homeostatic fără consecințe dăunătoare pentru organism au fost denumite „*eustres*". Răspunsurile inadecvate (excesive sau insuficiente) generatoare de reacții patologice, procese patologice sau boală poartă denumire de „*distres*".

Etiologie. În calitate de factori stresanți Selye a evidențiat factori mecanici (traume mecanice), fizici (temperatura joasă sau înaltă), chimici (toxine), biologici (infecție), psihogeni (traumele psihice). În funcție de natura lor factorii stresanți se divizează în *bioecologici, psihici și sociali.*

1. *Factorii bioecologici* (somatici) – traumatisme, temperatura (frigul sau căldura), curenții de aer, umiditatea, radiațiile ionizante, noxele chimice, factorii alimentari, agenții infecțioși, parazitari, efortul fizic etc.

2. *Factorii psihici* – frica, anxietatea, frustrarea, suprasolicitarea psihoemoțională, conflictele, stările afective.

3. *Factorii sociali* – interrelații conflictuale de serviciu, familiale, sociale.

Patogenie

Reacțiile biologice postagresive din sindromul general de adaptare evoluează la animale şi om în trei stadii descrise de Hans Selye:

1) stadiul de alarmă (etapa de şoc şi cea de contraşoc) ;

2) stadiul de rezistență (adaptare);

3) stadiul de epuizare.

Stadiul de alarmă constă din două faze – faza de şoc şi faza de contraşoc.

Faza de şoc apare imediat după acțiunea factorului stresant şi se manifestă prin *"sindromul lezional primar"* apărut în locul acțiunii factorului patogen. Modificările locale produse de factorul stresant (leziuni celulare, distrofii, necroză, inflamație) prin mecanisme reflexe şi umorale conduc la excitația sistemului nervos simpatic, stimularea medulosuprarenalelor şi corticosuprarenalelor. Adrenalina şi noradrenalina eliberată în circulația sanguină mobilizează forțele de apărare ale organismului proprii fazei de alarmă şi manifestate prin şoc – se intensifică activitatea cardiacă, respirația externă, survine vasoconstricția periferică cu vasodilatație în miocard, creier şi circulația pulmonară (centralizarea hemocirculației), creşterea presiunii arteriale, intensificarea proceselor catabolice – glicogenoliza, lipoliza, proteoliza paralel cu gluconeogeneza, bilanț negativ de azot, sporeşte consumul de O_2 şi formarea de CO_2, se intensifică fagocitoza. Hiperse-

creția de adrenalină, hiperlipidemia, eliberarea fierului din hemoglobină şi mioglobină, scindarea ATP până la ADP şi AMP conduc la activarea procesului de peroxidare a lipidelor membranei citoplasmatice şi a organitelor celulare cu efectele nocive tipice. Concomitent efectul patogen al peroxizilor lipidici se amplifică prin epuizarea sistemelor antioxidante (SOD, catalaza ş.a.).

Faza de contraşoc debutează cu predominarea sistemului simpato-adrenergic, urmată de secreția crescută a hormonului antidiuretic (ADH). Includerea în proces a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale se manifestă prin hipersecreția de corticoliberine hipotalamice (RF-ACTH), corticotropină hipofizară (ACTH) şi consecutiv prin activarea corticosuprarenalelor cu hipersecreția semnificativă a gluco- şi mineralocorticoizilor, ce intervin în metabolismul glucidic, protidic, mineral şi măresc adaptabilitatea şi rezistența organismului. Stimularea sistemului ortosimpatic şi descărcările postagresive de catecolamine conduc la o creştere marcată a disponibilităților de energie necesară activității biologice specifice mecanismelor de adaptare prin mobilizarea pronunțată şi eficientă a rezervelor de glucide (glicogen hepatic) şi lipide (din depozitele adipotisulare), intensificarea formării de compuşi macroergici (ATP) etc. Acțiunea sinergistă a catecolaminelor şi corticosteroizilor în special asupra sectorului vascular şi intensificării catabolismului asigură condiții pentru o activitate biologică mai eficientă. Astfel, se intensifică circulația locală şi cea sistemică, în special în organele de importanță vitală: creier, inimă, pulmoni – are loc vasoconstricția periferică cu redistribuirea sângelui, mobilizarea sângelui depozitat. Glucocorticoizii intensifică neoglucogeneza, ceea ce amplifică hiperglicemia inițiată de catecolamine, posedă acțiune antiinflamatorie, intensifică eritropoieza. Sporeşte cu mult activitatea leucopoietică a organelor hematopoietice cu o creştere

preponderentă a neutrofilelor. Sub acțiunea glucocorticoizilor are loc activarea factorilor de coagulare a sângelui, sporirea trombocitopoiezei, creşterea catabolismului proteic, menținerea stabilității membranelor celulare şi a organitelor celulare, în special ale celor mitocondriale şi lizozomale.

Consecutiv tulburării bilanțului hidroelectrolitic are loc secreția de mineralocorticoizi, prevenind astfel pierderile excesive de Na^+ şi K^+, precum şi economisirea apei prin secreția de ADH.

Din manifestările clinice majore ale primului stadiu face parte hiperplazia şi hipersecreția corticosuprarenalelor, involuția organelor limfoide urmată de limfocitopenie, oprimarea fagocitozei, eozinopenie, creşterea presiunii arteriale şi a tonusului muscular, hiperglicemie, normalizarea temperaturii corpului, hipersecreția cu hiperaciditate gastrică, care, concomitent cu spasmul vaselor sanguine şi inhibiția proliferării mucoasei gastrice, diminuează protecția mucoasei şi poate duce la apariția ulcerelor stomacale.

Stadiul de rezistență se caracterizează prin intensitatea maximă a reacțiilor adaptative şi protective adecvate factorului stresant cu restabilirea şi menținerea homeostaziei organismului, ceea ce asigură o activitate vitală normală în condiții noi de viață, deseori nefavorabile. Acest stadiu este de cea mai lungă durată, fiind controlat de hormonii anabolizanți (somatotropină, androgeni, insulină). Are loc refacerea rezervelor de glicogen, lipide şi proteine în sânge şi normalizarea constantelor mediului intern al organismului.

Stadiul de rezistență are manifestările caracteristice în toate sistemele organismului.

Sistemul cardiovascular reacționează prin tahicardie şi hipertensiune arterială datorită efectelor catecolaminelor, centralizarea hemocirculației prin intermediul vasoconstricției şi vasodilatației selective, creşterea volumului sângelui circulant prin

mobilizarea sângelui depozitat în ficat, splină, plexul subpapilar şi intensificării eritropoiezei. *Aparatul respirator* – creşterea frecvenţei respiraţiei, dilatarea bronşiilor, majorarea suprafeţei alveolare etc.

În rinichi are loc vasoconstricţie şi micşorarea debitului sanguin renal, a presiunii efective de filtraţie glomerulară şi a diurezei, care se micşorează şi mai mult o dată cu creşterea secreţiei de ADH.

Reacţia *glandelor endocrine* în stres este diferită. Din cele mai importante reacţii face parte hipertrofia suprarenalelor cu creşterea secreţiei de hormoni catabolizanţi – catecolamine, glucocorticoizii, hipersecreţia glucagonului, somatotropinei cu acţiune catabolizantă asupra metabolismului glucidic şi lipidic; concomitent are loc inhibiţia secreţiei hormonilor anabolizanţi – testosteronul şi insulina.

Modificările metabolice – intensificarea glicolizei în ficat şi muşchii striaţi cu efect hiperglicemic, intensificarea lipolizei cu hiperlipidemie de transport cu acizi graşi liberi în plasmă, proteoliza în organe şi gluconeogeneza.

Stresul se soldează şi cu modificări morfologice şi funcţionale *în sistemul hematopoietic şi imun* – atrofia timusului şi ţesutului limfoid cu micşorarea numărului de limfocite în sângele periferic, redistribuirea limfocitelor din compartimentul intravascular în splină, noduli limfatici, duct toracic şi măduva osoasă, supresia limfocitelor T, scăderea eozinofilelor şi monocitelor prin redistribuire. Toate aceste fenomene determină imunodeficienţa stresogenă. Concomitent are loc creşterea numărului neutrofilelor în circulaţie prin mobilizarea lor din măduva osoasă, însă cu inhibarea emigrării şi acumulării lor în focarul inflamator.

Patogenia stresului include mecanisme nervoase şi endocrine.

Hipotalamusul şi ariile adiacente acestuia sunt considerate a fi componentele centrale ale răspunsului în stres. Ele primesc stimuli de la formaţiunea reticulară a trunchiului cerebral, de la ariile limbice şi de la talamus. Semnalele stresului psihogen parvin la hipotalamus prin căile corticale descendente (cortico-hipotalamice), în timp ce stresul fizic (somatic) este declanşat prin căile nervoase ascendente de la măduva spinării.

Formaţia reticulară este un alt component nervos primar în răspunsul la stres, prin care are loc activarea nespecifică a creierului.

Sistemul nervos simpatic este pista eferentă comună, care face conexie cu organele periferice efectoare şi prin care se realizează starea de alertă a sistemului nervos. Neurotransmiţătorul periferic, care acţionează la nivelul organelor şi determină reacţiile fiziologice caracteristice stresului, este noradrenalina. Unul din efectele stimulării fibrelor preganglionare, care fac sinapsă în medulara suprarenalei, este creşterea sintezei şi secreţiei în sânge a adrenalinei. Totodată adrenalina pare să aibă un efect de interconexie la nivelul unor arii cerebrale, în special la nivelul formaţiunii reticulare. Astfel, există o autoamplificare a răspunsului sistemului nervos la stres. *Mecanismele patogenetice endocrine* includ hipersecreţia de adrenalină şi noradrenalină, somatotropină, corticotropină şi glucocorticoizi.

Stadiul de epuizare survine la acţiunea îndelungată a factorului stresant şi denotă epuizarea mecanismelor adaptative şi protective, în special insuficienţa de glucocorticoizi şi epuizarea rezervelor energetice. Stadiul de epuizare se manifestă prin limitarea adaptabilităţii organismului, instalarea hipoplaziei şi hipofuncţiei suprarenalelor, micşorarea secreţiei de corticosteroizi, ceea ce duce la hipotensiune arterială, bradicardie, hipotermie, permeabilitate capilară crescută, anemie, osteoporoză, atrofia

gonadelor, tulburări metabolice grave, acidoză decompensată, caşexie, epuizarea şi moartea organismului.

Semnificaţia biologică. Stresul moderat şi de scurtă durată are efect favorabil pentru organism, care este determinat atât de creşterea adaptabilităţii şi rezistenţei organismului la acţiunea factorilor patogeni, care au declanşat reacţia stres, cât şi la acţiunea altor factori stresogeni (rezistenţă încrucişată). În consecinţă are loc atenuarea reacţiei inflamatorii hiperergice, eventual nocive pentru organism, preîntâmpinarea reacţiilor alergice, afecţiunilor cardiace, rinichilor şi ale altor organe.

Totodată stresul exacerbat şi de lungă durată poate să se soldeze cu consecinţe nefaste, uneori fatale, pentru organism. Impactul negativ al stresului întruneşte *patologia de stres (maladaptarea).* Cercetările populaţionale au demonstrat că acţiunea factorilor stresanţi psihogeni poate conduce la apariţia bolilor psihosomatice (ulcer duodenal, astm bronşic, infarct de miocard, neurodermite, hipertiroidism etc.). Catecolaminele eliberate sub influenţa factorilor stresanţi acţionează asupra aparatului cardiovascular, rinichilor, pancreasului etc.

Deşi stresul prezintă un complex de reacţii nespecifice, s-a constatat că stresul psihogen prin efectele sale diferă de cel fizic. Stresul psihic se manifestă îndeosebi prin tahicardie, hiperlipidemie provocate de creşterea predominantă a adrenalinei, pe când stresul fizic duce la creşterea debitului cardiac şi a tensiunii arteriale în legătură cu predominarea noradrenalinei.

Factorii ce determină maladaptarea sunt divizaţi în factori necesari şi favorizanţi. *Factorii necesari* sunt stările stresante frecvente, suprasolicitarea îndelungată a organelor. Din *factorii favorizanţi* fac parte predispoziţia ereditară faţă de anumiţi stresori, rezistenţa diminuată a organelor în stres, deprinderile nocive – abuzul de medicamente, fumatul, alcoolismul etc., tipul de

personalitate, variabilitatea stresorilor individuali ce acționează simultan asupra individului.

Patogenia maladiilor provocate de stres.

Cercetările au demonstrat că circa 70–80% din problemele de sănătate sunt agravate sau provocate de stres. Bolile provocate de stres sunt în directă relație cu activitatea sistemului nervos, endocrin şi imun. Dezechilibrul vegetativ (cu predominare simpatoadrenală sau parasimpatică) poate antrena tulburări microcirculatorii, reologice, cu modificări ale debitului sanguin şi ale permeabilității vasculare ce pot conduce în final la dereglări metabolice locale, edem, hemoragii, leziuni ireversibile, necroză tisulară şi pot servi ca factor patogenetic al unor boli, ca astmul bronşic, ulcerul gastric, colita, sindromul colonului iritabil, stenocardia, alergia, artrita reumatoidă, cancerul etc. Fiind grupate pe sisteme, bolile induse de stres pot fi: imunodeficiențele, maladiile cardiovasculare, digestive, dermatologice, respirstorii. Hipertensiunea arterială stresogenă se poate datora reactivității specifice individuale ale organismului. Este posibil ca ereditatea sau experiența specifică de viață să determine răspunsul creierului la diferite tipuri de stres prin creşterea presiunii arteriale. Cardiopatia ischemică şi infarctul de miocard de asemenea au în patogenie componentul stresogen. La unele persoane supuse stresului puternic s-a observat apariția ulcerelor gastro-duodenale. Mecanismele, care ar putea să explice asocierea stresului cu ulcer peptic, constau în scăderea rezistenței mucoasei gastroduodenale (vasoconstricția produsă de catecolamine şi insuficiența secreției de mucină, care normal protejează mucoasa de factorii agresivi), concomitent cu amplificarea acțiunilor agresive asupra mucoasei (hiperaciditatea provocată de cortizol). Dereglările neuroendocrine declanşate în stres pot influența şi sistemul imun. S-a demonstrat că stresul psihic măreşte frecvența infecțiilor respiratorii, tuberculozei, mononucleozei, infecțiilor

streptococice. Influența sistemului nervos asupra imunității a devenit mai ușor de înțeles după ce s-a descoperit că limfocitele, pe lângă receptori pentru antigen și pentru interleukine, mai dispun și de receptori pentru glucocorticoizi, catecolamine, dopamină, histamină și endorfine, numărul cărora poate crește în stres. Interleukina 1, secretată de limfocite, la rândul său, poate acționa, asupra sistemului nervos, producând tulburări de somn, de respirație, de apetit etc.

Mai multe studii au demonstrat o corelație pozitivă între susceptibilitatea la cancer și anumite caractere psihologice. Se pare, că persoanele extraverte capabile să exprime emoțional sentimentele negative cum ar fi frica, spaima, furia, au mai multe șanse să evite cancerul decât indivizii intraverți, cu caracter stoic și tendință de interiorizare a sentimentelor.

7. Distrofia celulară. Dismetabolismele celulare

Distrofia – proces patologic tipic celular cauzat de dereglările metabolice generale sau celulare și manifestat prin dereglări funcționale și modificări structurale ale celulei. După gradul de afectare a celulei distrofiile pot fi cu predominarea dereglărilor funcționale sau în combinație cu modificări structurale manifeste, reversibile sau ireversibile. În conformitate cu metabolismul dereglat distrofiile pot avea caracter predominant monovalent (cu dereglarea unui tip de metabolism – proteic, lipidic, glucidic, hidric, mineral) sau polivalent cu dereglarea concomitentă a metabolismului câtorva substanțe.

Distrofiile (cu excepția distrofiilor congenitale) nu prezintă entități nozologice, ci doar sindroame în componența maladiilor.

În funcție de aria afecțiunii distrofice distrofiile pot fi generale, care cuprind majoritatea țesuturilor organismului și locale

cu afecțiunea preponderentă a unui organ (distrofia ficatului, rinichilor, miocardului).

În funcție de metabolismul predominant alterat se disting distrofii proteice, lipidice, glucidice, minerale.

Etiologia

În funcție de proveniență distrofiile se clasifică în:

a) distrofii congenitale;

b) distrofii achizitionate.

Cauzele generale ale distrofiilor congenitale sunt factorii ereditari, care provoacă enzimopatii celulare congenitale – lipsa, defectul sau deficitul enzimelor celulare. Efectele acestor anomalii este acumularea în exces a substratului enzimei catabolizante deficitare (de ex., lipsa congenitală a enzimei glucozo-6-fosfataza conduce la imposibilitatea glicogenolizei şi la acumularea excesivă în celule a glicogenului) sau sinteza şi acumularea în celulă a substanțelor anomale.

Cauzele generale ale distrofiilor achiziționate sunt factorii ce provoacă leziuni celulare, dereglări metabolice celulare şi procese dismetabolice integrale. Dintre cauzele ce provoacă leziuni celulare fac parte factorii mecanici, fizici, chimici, biologici, hipoxia celulară, deficitul energetic, dereglarea transportului transmembranar şi intracelular al substanțelor nutritive, dereglarea exocitozei substanțelor intracelulare. Dintre dereglările generale ale metabolismului, care provoacă distrofii celulare, sunt dishomeostaziile glucidice, lipidice, proteice cu infiltrația structurilor celulare şi a spațiilor interstițiale cu proteine, lipide, glucide.

Patogenia distrofiilor celulare

Mecanismul patogenetic principal al distrofiilor sunt dereglările primare sau secundare ale sistemelor enzimatice celulare cu modificarea ulterioară a metabolismului proteic, lipidic şi

glucidic, cu dereglări consecutive ale funcțiilor celulare și modificări ale structurilor subcelulare.

În patogenia distrofiilor celulare au importanță mai multe mecanisme.

În enzimopatiile congenitale defectele genetice manifestate prin lipsa, insuficiența sau defectul genei responsabile de sinteza enzimei induc distrofiile celulare prin dereglarea proceselor de sinteză, depozitare, mobilizare și utilizare a substanțelor nutritive (proteine, lipide, glucide).

Leziunile celulare induc distrofiile prin diferite căi patogenetice, din care cele mai importante sunt următoarele.

Deficitul energetic este cel mai frecvent mecanism de inițiere a proceselor distrofice. Din cele mai frecvente cauze ale micșorării sintezei de ATP sunt hipoxiile de orice geneză, ischemia, deficiența substanțelor nutritive, afecțiunea directă a proceselor oxidative (de ex., în intoxicatii, avitaminoze ș.a.). Deficiența energiei diminuează procesele celulare anabolice – sinteza de glicogen din glucoză, sinteza de fosfolipide și lipoproteine din triacilgliceride, sinteza de proteine din aminoacizi ș.a. În consecință are loc acumularea substanțelor nesolicitate în procesele anabolice (de ex., a monozaharidelor, trigliceridelor, corpilor cetonici, aminoacizilor), care invadează celula, conducând la distrofia respectivă. La fel deficitul de energie dereglează transporturile intercelulare, creând deficit sau surplus de substanțe depozitate.

Radicalii liberi și peroxidarea lipidelor sunt a doua cauză universală a leziunilor celulare și a distrofiilor. Formarea de radicali liberi ai oxigenului și halogenilor este un mecanism fiziologic de anihilare a xenobionților (inclusiv și a organismelor vii) pătrunși în mediul intern al organismului și care vizează menținerea homeostaziei. Pe de altă parte, radicalii liberi formați în exces sau neînlăturați la timp din cauza insuficienței sistemu-

lui antioxidant devin patogeni, provocând ei însăşi alterarea structurilor celulare în mod direct sau prin peroxidarea lipidelor membranelor celulare. Consecinţele sunt mărirea permeabilităţii membranelor biologice cu ieşirea enzimelor lizozomale în hialoplasmă şi în exteriorul celulei, tumefierea mitocondriilor şi dereglarea proceselor oxidative şi de fosforilare, destructurizarea nucleului şi dereglarea proceselor genetice, sinteza şi eliberarea de prostaglandine. Aceste procese patologice sunt anihilate de sistemul antioxidant natural – alfa-tocoferolul, carotinoizii, riboflavinul, superoxiddismutaza, catalaza, glutationperoxidaza. În cazul insuficienţei absolute sau relative a sistemului antioxidant formarea de radicali liberi conduce la dereglarea proceselor metabolice intracelulare şi la distrofie, iar ulterior chiar şi la moartea celulei. Distrofia prin intensificarea procesului de formare a radicalilor liberi şi peroxizilor survine în hipoxie, ischemie, stres, şoc, inflamaţie, infecţii, intoxicaţii, hipersecreţie de catecolamine ş.a.

Acumularea intracelulară a calciului este al treilea mecanism patogenetic al distrofiilor. Rolul biologic intracelular al calciului constă în iniţierea proceselor de activare celulară (neuron, miocit, trombocit), contracţia miofibrilelor din alte celule. Calciul în celula în stare de repaus este concentrat în reticulul endoplasmatic prin captare activă din hialoplasmă. Pomparea calciului din hialoplasmă în reticulul endoplasmatic este efectuată de către ATP-aza Ca^{++}/Mg^{++} dependentă prin transport activ, cu consum de energie contra gradientului de concentraţie. La activaţia celulei calciul este eliberat din reticulul endoplasmatic în citoplasmă, jucând rol de mesager intracelular, care cuplează procesele fiziologice celulare: în muşchi cuplează excitaţia şi contracţia, în neuroni – excitaţia şi eliberarea de mediatori, în trombocite – activaţia şi secreţia de substanţe depozitate ş.a. După efectuarea actului celular (excitaţie, contracţie) calciul

din citoplasmă este iarăşi "pompat" în reticulul endoplasmatic de aceeaşi enzimă – ATP-aza Ca^{++}/Mg^{++} dependentă. Or, starea de repaus este echivalentă cu depozitarea calciului în reticulul endoplasmatic, în timp ce activarea celulei – cu ieşirea calciului din reticulul endoplasmatic în hialoplasmă.

Astfel, homeostazia intracelulară a calciului este asigurată de echilibrul a două cupluri de procese: a) de pătrunderea în celulă şi eliminarea din celulă a calciului prin membrana citoplasmatică şi b) de eliberarea calciului din reticulul endoplasmatic în citoplasmă şi recaptarea acestui element din citoplasmă în reticulul endoplasmatic.

La dereglarea translocaţiei calciului şi persistenţa acestuia în citoplasma celulară sunt posibile procese distrofice iniţiate de însăşi ionii de calciu. Cauzele acumulării şi persistenţei calciului în citoplasmă sunt leziunile membranare cu creşterea permeabilităţii şi torentului liber difuzional de calciu din reticulul endoplasmatic sau spaţiul interstiţial, inhibiţia ATP-azei sau deficitul de energie, ceea ce reduce procesele de eliminare a calciului citoplasmatic în exterior sau în reticulul endoplasmatic. Mecanismul de acţiune nocivă a calciului constă în activizarea fosfolipazei A2, proteazelor, ATP-azelor şi endonucleazelor, care scindează respectiv fosfolipidele membranare, proteinele celulare, ATP şi nucleoproteidele nucleare. Astfel, calciul este trigger-ul mecanismelor autocatalitice şi distrofice în hipoxie şi ischemie. Suplimentar pătrunderea ionilor de calciu în mitocondrii decuplează procesele de oxidare-fosforilare cu deficitul ulterior de energie. Calciul de asemenea provoacă activarea enzimelor lizozomale cu iniţierea proceselor digestive intracelulare şi autoliza celulei.

Acumularea intracelulară a surplusului de acizi grasi neesterificaţi prezintă un mecanism important al distrofiei celulare lipidogene. Aceasta constă în pătrunderea abundentă a lipidelor

din sânge (în caz de hiperlipidemii), sinteza excesivă intracelulară a lipidelor sau inhibiția utilizării lipidelor de către celule atât în procesele catabolice (lipoliza), cât şi în cele anabolice (sinteza de fosfolipide, lipoproteine). Acizii graşi intracelulari sunt supuşi proceselor de peroxidare cu formarea de peroxizi, care alterează membranele citoplasmatice, membranele mitocondriilor, lizozomilor, reticulului citoplasmatic ş.a., activizează fosfolipaza A_2, fixează cationii cu formarea de săpunuri şi provoacă acidoza intracelulară.

Mecanismul lizozomal al distrofiilor constă în activizarea nespecifică a lizozomilor, creşterea permeabilității membranei, ieşirea în hialoplasmă a enzimelor hidrolitice şi inițierea proceselor de autoliză.

Acidoza intracelulară provocată de activizarea glicolizei anaerobe şi acumularea de lactat, cetoacizi şi acizi graşi inhibă procesele oxidative, generarea şi transportul ATP, destabilizează membranele organitelor celulare, agravează deficitul de energie în celulă.

Catecolaminele în cantitate excesivă de asemenea alterează celulele şi declanşează procese distrofice prin multiple mecanisme: prin inițierea hiperfuncției celulei, ceea ce creează un deficit relativ de energie, prin activizarea glicolizei (generarea de acid lactic – acidoza), prin activarea lipolizei cu formarea surplusului de acizi graşi, prin activizarea lizozomilor cu autoliza hidrolitică, prin intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor.

Din *dismetabolismele generale* producătoare de distrofii fac parte hiperglicemia, galactozemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, care conduc la infiltrația spațiilor intercelulare cu substanțe respective, suprasolicitarea şi epuizarea sistemelor metabolice cu infiltrația şi distrofia ulterioară a celulei.

Manifestările distrofiilor celulare

Distrofiile celulare se manifestă prin modificări structurale ale celulei şi dereglări funcţionale.

Manifestările morfologice ultrastructurale ale distrofiilor în majoritate poartă caracter nespecific, stereotip şi se exprimă prin intumescenţa mitocondriilor, alterarea cristelor acestora, reducerea şi dislocaţia membranelor reticulului endoplasmatic şi a aparatului Golgi cu distrucţia ribozomilor, edem citoplasmatic, leziuni ale membranei organitelor celulare şi ale membranei citoplasmatice cu mărirea permeabilităţii, distrucţia lizozomilor şi ieşirea în hialoplasmă a enzimelor, distrucţia nucleului, necroza celulei. Din modificările specifice fac parte doar dereglările metabolice caracteristice pentru metabolismul fiecărui substrat cu acumularea în celulă a diferitelor substanţe nemetabolizate (depuneri de glicogen, lipide, proteine anomale ş.a.), substanţe anomale, cataboliţi.

Modificările-marcher (patognomonice) pentru fiecare formă de distrofie congenitală ar fi depistarea proceselor alterării enzimelor celulare până la locusul respectiv din genom sau specificarea substanţelor anomale acumulate.

Modificările structurale intracelulare conduc la dereglări funcţionale în conformitate cu structura predominant alterată.

Or, procesul distrofic constă din dereglări metabolice, funcţionale şi modificări structurale stereotipe ale celulei.

În funcţie de metabolismul predominant alterat distrofiile se divizează în distrofii proteice, lipidice, glucidice şi minerale. De menţionat că această divizare poartă un caracter relativ şi convenţional, deoarece metabolismul tuturor substanţelor nutritive se află în interrelaţii strânse, iar dereglarea metabolismului unei substanţe inevitabil antrenează şi dereglări în metabolismul altor substanţe.

În funcție de localizarea predominantă a procesului distrofic (de afectarea predominantă a diferitelor structuri celulare) distrofiile se împart în distrofii parenchimatoase (alterarea predominantă a celulelor specializate ale organelor), mezenchimale (cu alterarea predominantă a elementelor nespecifice mezenchimale ale organului) şi mixte (alterarea concomitentă a structurilor parenchimatoase şi mezenchimale).

Distrofiile parenchimatoase reprezintă dereglări metabolice în celulele înalt diferențiate şi specializate ale parenchimului organelor, în timp ce distrofiile mezenchimale afectează celulele de origine mezenchimală şi structurile intercelulare. În prezent această divizare se consideră puțin justificată, deoarece chiar structura, care se defineşte ca mezenchim (țesutul conjunctiv), conține şi "parenchim" – celule înalt diferențiate şi specializate, cum ar fi fibroblaştii, mastocitele, plasmocitele şi "mezenchim" – fibre colagenice, elastice, substanța fundamentală. Mai mult decât atât, modificările distrofice din structurile extracelulare în majoritatea cazurilor prezintă rezultatul activității patologice a "parenchimului" țesutului conjunctiv – fibroblaşti, mastocite, plasmocite. Doar în cazul dereglărilor transportului transendotelial în urma permeabilității crescute a peretelui vasului sau în dismetabolismele generale are loc extravazarea substanțelor sângelui, acumularea acestora în spațiul interstițial şi modificările distrofice în "mezenchimul" interstițial independent de activitatea celulelor parenchimatoase.

Formele de distrofii celulare (parenchimatoase)

Disproteinozele parenchimatoase reprezintă forme de distrofii cu dereglarea predominantă a metabolismului proteic, care antrenează modificarea proprietăților fizico-chimice ale proteinelor citoplasmatice şi formarea în citoplasmă de incluziuni proteice. Ulterior, dereglările metabolismului proteic conduc prin consecință la modificări ale metabolismului hidrosalin cu

hiperhidratarea celulei – edem intracelular. Din mecanismele morfopatogenetice ale disproteinozelor fac parte infiltrația celulei cu proteine extracelulare, sinteza şi acumularea în citoplasmă a proteinelor anomale, transformarea intracelulară a proteinelor inițial normale, decompoziția (faneroza) proteinelor cu formarea de cataboliți anomali. Formele concrete de disproteinoze sunt distrofiile granuloase, hialinoza, distrofia hidropică. Se consideră că aceste distrofii nu sunt forme de sine stătătoare, ci doar diferite etape în degenerescența celulei. Consecința disproteinozelor este în final necroza – moartea celulei.

Din cauzele disproteinozelor fac parte leziunile celulei provocate de factori fizici, chimici, biologici, dereglările energogenezei celulare, hipoxia, dereglările circulației sanguine şi limfatice, procesul inflamator, intoxicațiile. Mai frecvent sunt afectați rinichii, miocardul şi ficatul. Manifestările morfologice tipice depind de forma disproteinozelor. Astfel, în distrofia granuloasă în citoplasmă apar incluziuni proteice. Din manifestările nespecifice fac parte opacifierea citoplasmei, intumescența mitocondriilor, distrucția cristelor mitocondriilor. În distrofia hialinică în citoplasma celulară apar incluziuni de hialină – substanță proteică cu caracter vitros. În distrofia hidropică citoplasma celulară conține vacuole umplute cu lichid.

Dislipidozele parenchimatoase sunt distrofii lipidice ale parenchimului organelor (ficat, miocard, rinichi), care se manifestă morfologic prin acumulări neadecvate de lipide normale în locurile adecvate (în țesutul adipos), acumulări de lipide normale în locurile neadecvate (în organele parenchimatoase) sau acumulări de lipide structural modificate. În funcție de tipul lipidelor acumulate distingem acumularea de triacilgliceride (grăsimi neutre) – infiltrația şi distrofia grasă, gangliozidoze, cerebrozidoze, sfingomielinoze.

Distrofia grasă se întâlneşte n ai frecvent în ficat, miocard şi rinichi. Mecanismul patogenetic (morfogenetic) predominant este infiltraţia cu lipidele din sânge în caz de dereglări generale ale metabolismului lipidic (hiperlipidemii alimentare, de transport, retenţionale), dereglarea utilizării lipidelor în procesele anabolice de sinteză a lipoproteinelor şi fosfolipidelor, dereglarea catabolismului lipidelor – lipoliza intracelulară, oxidarea acizilor graşi, sinteza de lipide anomale neutilizabile, transformarea, decompoziţia lipidelor.

Distrofia grasă a *ficatului* reprezintă acumularea excesivă şi durabilă a grăsimilor în hepatocite şi se manifestă prin câteva variante morfologice: distrofia grasă pură, distrofia substanţelor asociată cu reacţia mezenchimală şi fibroză (ciroză).

Cauzele distrofiei grase a ficatului sunt următoarele: a) pătrunderea abundentă a grăsimilor în hepatocite din sânge în hiperlipidemiile alimentare, de transport şi retenţionale; b) sinteza abundentă în hepatocite a grăsimilor din acizi graşi în hiperlipidemiile de transport; c) afecţiunile hepatocitare primare de origine toxică, infecţioasă cu blocada catabolismului grăsimilor (lipoliza, oxidarea acizilor graşi), sintezei lipoproteinelor, fosfolipidelor; d) deficienţa proteinelor necesare pentru sinteza enzimelor lipolitice; e) enzimopatiile congenitale.

În etiologia distrofiei grase a ficatului mai frecvent figurează intoxicaţia cu etanol, diabetul zaharat, consumul exagerat de grăsimi şi glucide (care ulterior se transformă în lipide), inaniţia proteică, intoxicaţiile cu substanţe hepatotoxice. Fiecare din formele etiologice are mecanismele şi caracterele sale specifice.

Distrofia grasă a *miocardului* are la bază trei mecanisme patogenetice: hiperlipidemiile cu pătrunderea din sânge în cardiomiocit a cantităţilor exagerate de acizi graşi, dereglările metabolismului lipidic intracelular şi dezintegrarea complecşilor lipoproteici din structurile celulare. Cele mai frecvente cauze

sunt hipoxia miocardului, intoxicațiile cu fosfor, cloroform, arsenic, difteria.

Distrofia grasă a *rinichilor* afectează predominant tubii distali şi colectori şi se întâlneşte în sindroamele nefrotice.

Din distrofii mai fac parte şi *tezaurismozele* – maladii congenitale, defecte ale enzimelor catabolizante ale lipidelor şi glucidelor, care se manifestă prin acumularea în celulă a cantităților mari de substanțe nutritive, care nu pot fi metabolizate din cauza lipsei enzimelor respective. Din tezaurismoze fac parte lipidozele şi glicogenozele.

Consecințele distrofiei. Distrofiile celulare conduc la alte procese patologice celulare (apoptoza, necroza), procese tisulare şi de organ (inflamația, atrofia, sclerozarea) şi procese integrale (insuficiența cardiacă, renală, hepatică, insuficiența glandelor endocrine).

8. Apoptoza

Apoptoza reprezintă un mecanism genetic de menținere a homeostaziei cantitative şi calitative a populației celulare prin reducerea surplusului de celule sau înlăturarea celulelor neviabile. Homeostazia cantitativă a populației celulare este menținută prin înlăturarea individuală şi organizată a surplusului de celule, care la moment depăşeşte necesitățile funcționale (de ex., moartea miofibrilelor la repaus muscular, involuția fiziologică a organului – timusul, reducția post-partum a miometrului). Homeostazia calitativă a populației celulare este menținută prin moartea indusă a celulelor defectuoase, cu diferite mutații neviabile, incompatibile cu viața, a celulelor canceroase, a celulelor infectate de virusuri ş.a. Or, apoptoza, deşi inițiată de procese patologice celulare, reprezintă, totuşi, un mecanism fiziologic de reglare a homeostaziei tisulare.

Apoptoza este realizarea programului genetic celular de moarte controlată – program tanatogen intrinsec, program de sinucidere celulară întru păstrarea homeostaziei celulare cantitative şi calitative a organismului. Apoptoza, spre deosebire de moartea fiziologică şi, în special de necroză, care cuprinde întregi populaţii celulare, este un proces individual, care se desfăşoară într-o singură celulă. De rând cu aceasta, spre deosebire de necroză, care este provocată de factori patogeni extracelulari (endogeni sau exogeni), apoptoza este iniţiată de programul genetic intrinsec celular.

Apoptoza poate fi declanşată de factori fiziologici, dar se întâlneşte şi în condiţii de patologie.

Mecanismele trigger (de demarare a apoptozei) sunt diferite semnale de ordin pozitiv sau negativ. Semnalele specifice pozitive pentru iniţierea procesului de sinucidere a celulei pot fi leziunile celulare produse de diferiţi factori patogeni (mecanici, fizici, chimici, biologici ş.a.), care nu provoacă imediat moartea celulei, însă sunt irecuperabile, ceea ce face imposibilă existenţa celulei. Aceeaşi semnificaţie au şi semnalele fiziologice – de ex., glucocorticoizii, care elimină limfocitele. Semnalele apoptotice negative reprezintă sistarea acţiunii unor hormoni, care în mod fiziologic menţin existenţa anumitelor celule – lipsa factorilor de creştere, absenţa testosteronului – moartea celulelor prostatei, lipsa estrogenelor – moartea celulelor endometriale, lipsa prolactinei – moartea celulelor glandei mamare ş.a.

În patogenia apoptozei se disting câteva stadii.

În perioada de iniţiere a apoptozei are loc recepţionarea stimulilor apoptotici (tanatogeni) de către receptorii specifici de pe membrana celulară şi activarea ulterioară a mecanismului genetic, care controlează apoptoza.

În perioada de execuţie declanşată de programul genetic are loc modificarea permeabilităţii membranei mitocondriale, mic-

şorarea de ATP şi generarea de specii active de oxigen, radicali liberi.

În perioada finală a apoptozei are loc degradarea celulei sub acţiunea a mai mulţi factori, principali fiind enzimele specifice – caspazele şi mecanismele mitocondriale. Caspazele (denumirea provine de la cisteină şi aspartat) reprezintă proteaze, care au cisteina în calitate de centru activ catalitic şi produc clivarea legăturilor peptidice după acidul aspartic. Caspazele presintetizate se află în celule în formă inactivă, fiind activate de semnalele tanatogene. După iniţierea apoptozei mitocondriile continuă să sintetizeze ATP şi astfel susţin energetic procesul de apoptoză, care necesită energie pentru menţinerea integrităţii membranei celulare şi preîntâmpinarea revărsării conţinutului celular în afara celulei cu acţiune potenţial nocivă asupra altor celule (În lipsa energiei apoptoza iniţiată se termină prin necroză.).

Procesele biochimice apoptotice au diferite echivalente morfologice. Astfel apoptoza aparent se desfăşoară în câteva etape morfologic distincte.

Prima etapă începe cu izolarea celulei pornită pe calea apoptozei de celulele limitrofe prin dezorganizarea structurilor celulare – dispariţia microvilozităţilor membranare, a desmozomilor, a complexelor de adeziune intercelulară. Celula pierde apa, iar citoplasma şi nucleul se condensează, volumul celulei se micşorează.

În etapa următoare are loc fragmentarea celulei cu formarea de convoluţii citoplasmatice cu fragmente celulare învăluite de fragmente de membrană citoplasmatică – vacuolizarea. Nucleul se condensează (cariopicnoza), se fragmentează (cariorexis), iar fragmentele acestuia sunt de asemenea incluse în convoluţii formate de membrana nucleară.

În ultima etapa toată celula apare transformată în fragmente celulare incluse în convoluţii membranare – corpi apoptotici,

care sunt fagocitați de macrofagele tisulare, celulele epiteliale, celulele musculare netede. În aşa mod, până la anihilarea deplină a celulei supuse apoptozei se menține integritatea structurală şi funcția membranei celulare (proces, care necesită energie). Aceasta menține intracelular (sau în interiorul corpilor apoptotici) substanțele componente ale celulei (electroliți, enzime, substanțe biologic active) potențial nocive pentru celulele vecine sănătoase, care ar putea provoca moartea acelora sau procesul inflamator (după cum se întâmplă în necroză).

Apoptoza, primordial fenomen fiziologic, are şi diferite implicații în patologie.

Există boli prin insuficiența apoptozei, atunci când în pofida stimulilor tanatogeni (de ex., mutații letale, malignizarea celulei, manifestarea de antigene interzise non-self, infectarea cu virusuri) celula nu declanşează apoptoza, ceea ce ar elimina precoce celulele mutante, canceroase, purtătoare de antigen non-self, infectate de virus şi ar curma evoluția bolii, ci are loc supraviețuirea celulei cu efecte patologice – multiplicarea şi invadarea organismului cu celule mutante, canceroase, declanşarea reacțiilor autoimune cu alterarea şi a celulelor sănătoase, multiplicarea şi diseminarea în organism a particulelor virale, ceea ce deseori are consecințe fatale pentru organism.

O altă categorie reprezintă bolile prin accelerarea procesului de apoptoză cu depleția populației celulare (de ex., în osteoporoză, SIDA, bolile neurodegenerative).

care sunt fagocitați de macrofagele tisulare, celulele epiteliale, celulele musculare netede. În așa mod, până la anihilarea deplină a celulei supuse apoptozei se menține integritatea structurală și funcția membranei celulare (proces, care necesită energie). Aceasta menține intracelular (sau în interiorul corpilor apoptotici) substanțele componente ale celulei (electroliți, enzime, substanțe biologic active) potențial nocive pentru celulele vecine sănătoase, care ar putea provoca moartea acelora sau procesul inflamator (după cum se întâmplă în necroză).

Apoptoza, primordial fenomen fiziologic, are și diferite implicații în patologie.

Există boli prin insuficiența apoptozei, atunci când în pofida stimulilor tanatogeni (de ex., mutații letale, malignizarea celulei, manifestarea de antigene interzise non-self, infectarea cu virusuri) celula nu declanșează apoptoza, ceea ce ar elimina precoce celulele mutante, canceroase, purtătoare de antigen non-self, infectate de virus și ar curma evoluția bolii, ci are loc supraviețuirea celulei cu efecte patologice – multiplicarea și invadarea organismului cu celule mutante, canceroase, declanșarea reacțiilor autoimune cu alterarea și a celulelor sănătoase, multiplicarea și diseminarea în organism a particulelor virale, ceea ce deseori are consecințe fatale pentru organism.

O altă categorie reprezintă bolile prin accelerarea procesului de apoptoză cu depleția populației celulare (de ex., în osteoporoză, SIDA, bolile neurodegenerative).

9. Necroza

Moartea celulară reprezintă sistarea ireversibilă a activității celulei în organismul încă viu.

În funcție de semnificația biologică moartea celulară se împarte în:

care sunt fagocitați de macrofagele tisulare, celulele epiteliale, celulele musculare netede. În așa mod, până la anihilarea deplină a celulei supuse apoptozei se menține integritatea structurală și funcția membranei celulare (proces, care necesită energie). Aceasta menține intracelular (sau în interiorul corpilor apoptotici) substanțele componente ale celulei (electroliți, enzime, substanțe biologic active) potențial nocive pentru celulele vecine sănătoase, care ar putea provoca moartea acelora sau procesul inflamator (după cum se întâmplă în necroză).

Apoptoza, primordial fenomen fiziologic, are și diferite implicații în patologie.

Există boli prin insuficiența apoptozei, atunci când în pofida stimulilor tanatogeni (de ex., mutații letale, malignizarea celulei, manifestarea de antigene interzise non-self, infectarea cu virusuri) celula nu declanșează apoptoza, ceea ce ar elimina precoce celulele mutante, canceroase, purtătoare de antigen non-self, infectate de virus și ar curma evoluția bolii, ci are loc supraviețuirea celulei cu efecte patologice – multiplicarea și invadarea organismului cu celule mutante, canceroase, declanșarea reacțiilor autoimune cu alterarea și a celulelor sănătoase, multiplicarea și diseminarea în organism a particulelor virale, ceea ce deseori are consecințe fatale pentru organism.

O altă categorie reprezintă bolile prin accelerarea procesului de apoptoză cu depleția populației celulare (de ex., în osteoporoză, SIDA, bolile neurodegenerative).

9. Necroza

Moartea celulară reprezintă sistarea ireversibilă a activității celulei în organismul încă viu.

În funcție de semnificația biologică moartea celulară se împarte în:

a) moarte celulară fiziologică;
b) moarte celulară patologică – necroza.

În funcție de volumul celulelor mortificate moartea poate să cuprindă individual o singură celulă, o populație celulară și respectiv o porțiune de țesut, un organ întreg în asociere cu dezintegrarea structurilor intercelulare, derivate de la celule (De menționat că noțiunea de „moarte" se referă doar la celule și nu cuprinde structurile acelulare.).

Moartea celulară fiziologică este înlăturarea din organism a celulelor îmbătrânite, care și-au realizat completamente potențialul funcțional în limitele programului genetic și urmează a fi înlocuite cu celule tinere – regenerarea fiziologică. Majoritatea celulelor au un termen limitat de viață și activitate, mor și sunt înlăturate din organism fără careva consecințe patologice, fiind expulzate în mediul ambiant (celulele descuamate ale pielii, tractului gastrointestinal și urogenital, arborelui bronhial) sau sunt fagocitate de sistemul fagocitar macrofagal (de ex., hematiile bătrâne).

Necroza este sistarea ireversibilă a activității celulei, moartea celulei sau a unei părți de țesut, organ în organismul încă viu. Necroza poate fi definită ca moarte accidentală, violentă survenită de pe urma acțiunii factorilor nocivi extracelulari – fie endogeni (din însăși organismul), fie exogeni (parveniți din ambianță). Or, necroza este moartea locală, în timp ce moartea în sens general înseamnă moartea întregului organism. În același context necroza se deosebește și de modificările post mortem în organe survenite după moartea organismului.

Necroza este precedată de necrobioză – procesul de murire a celulei, țesutului, organului. Necrobioza prezintă starea de tranziție a structurii de la viață la moarte („agonia celulară"). Necrobioza include totalitatea de procese patobiochimice, patohistologice și fiziopatologice, care reflectă modificările metabo-

lice, ale ultrastructurii şi funcţiei celulelor, ţesuturilor, organelor în procesul muriri începând de la acţiunea factorului patogen (tanatogen) şi până la necroza finisată. Caracterul reversibil (de diferit grad) al modificărilor necrobiotice permite corecţia acestora şi reîntoarcerea la viaţă a structurilor alterate – „reanimarea celulară, locală".

Etiologia necrozei. Necroza poate fi provocată de diferiţi factori etiologici exogeni cu acţiune patogenă directă asupra celulelor, care rezultă leziuni celulare irecuperabile: factori mecanici, fizici, chimici, biologici. Necroza mai poate fi consecinţa altor procese patologice celulare, tisulare, de organ şi integrale (distrofii, inflamaţie, modificări hemocirculatorii locale şi generale, hipoxie, dishomeostazii, dismetabolisme, dereglări nervoase şi endocrine ş.a.).

În funcţie de faza ciclului celular, în care survine, necroza poate fi mitotică (survine în faza mitozei celulare) sau interfazică (survine în perioada intermitotică). Necroza mitotică se află în relaţie cu patologia aparatului mitotic, ceea ce induce mitoze patologice şi rezultă celule neviabile. Necroza interfazică este moartea celulelor normale sub acţiunea factorilor nocivi.

Factorii etiologici induc necroza prin afectarea sistemelor vitale ale celulei: sistemelor de receptori şi de mesageri secunzi, a homeostaziei ionice, a sistemelor energetice, metabolice, reparative, reproductive, autofagale ş.a.

Necroza celulară inevitabil induce două categorii de reacţii din partea organului de reşedinţă. Din prima categorie face parte inflamaţia. Reacţia inflamatoare ca răspuns la alterarea celulară vizează demarcaţia şi izolarea celulelor moarte, localizarea necrozei, înlăturarea reziduurilor celulelor moarte, regenerarea şi restabilirea deficitului de structură. Din a doua categorie fac parte reacţiile suscitate de deficitul structurii şi funcţiei organului supus necrozei şi orientate spre menţinerea homeostaziei biochi-

mice, structurale şi funcţionale a organului – reacţii compensatorii, protective, reparative. De menţionat că necroza include nu numai moartea celulelor, ci şi dezintegrarea structurilor acelulare – fibrele ţesutului conjunctiv, substanţa fundamentală.

Or, necrobioza organului include mecanisme tanatogenetice şi mecanisme sanogenetice, de relaţiile cantitative ale cărora va depinde vectorul procesului în organ: la predominarea reacţiilor sanogenetice – spre convalescenţă, la predominarea proceselor tanatogene – spre moartea organului.

Perioadele necrozei. Sumar necroza trece următoarele perioade de evoluţie (Policard, Bessis, 1970):

1) perioada de boală celulară – leziuni celulare şi modificări compatibile cu viaţa şi recuperabile, reversibile;

2) perioada agoniei celulare cu alterarea ireversibilă a unor structuri, în timp ce alte structuri celulare îşi mai păstrează funcţionalitatea;

3) moartea celulei – sistarea ireversibilă a funcţionalităţii celulei;

4) autoliza şi autofagia celulelor moarte.

Е.Ф.Лушников, 1982 împarte procesul de necrobioză astfel:

1) prenecroza – include terenul, fundalul, biochimia, structura şi funcţia organului în momentul acţiunii factorului patogen; terenul poate fi normal sau modificat; în caz de patologie preexistentă scad capacităţile adaptative, protective, compensatorii şi reparative ale organului, iar procesul de murire este accelerat;

2) perioada de murire – modificări ireversibile în unele structuri celulare;

3) perioada morţii – încetarea activităţii vitale a întregii celule;

4) perioada post-mortem – dezintegrarea celulelor moarte, delimitarea acestora de țesuturile vii, autoliza şi autofagia reziduurilor celulare.

Patogenia necrozei

Factorii etiologici potențiali necrobiogeni pot exercita acțiuni multiple asupra celulei, provocând leziuni celulare. Cele mai vulnerabile structuri celulare, asupra cărora acționează factorii patogeni sunt: membrana citoplasmatică, nucleul celular, mitocondriile, aparatul sintetic, lizozomii.

La acțiunea factorului nociv asupra membranei celulare se afectează reactivitatea specifică a celulei şi recepția stimulilor extracelulari, funcția de transport şi permeabilitate selectivă cu dereglarea homeostaziei ionice intracelulare, a electrogenezei şi menținerii potențialului de repaus, presiunea osmotică intracelulară, hidratarea celulară, menținerea intracelulară a enzimelor specifice celulei. La afecțiunea mitocondriilor se dereglează procesele catabolice de oxidare, energogeneza şi conservarea energiei prin fosforilarea oxidativă, ceea ce ulterior afectează toate procesele celulare consumatoare de energie: reacțiile anabolice, reparative, protective ş.a.

Alterarea reticulului endoplasmatic dereglează homeostazia intracelulară a calciului şi activează procesele autocatalitice induse de ribonucleaze, proteaze, endopeptidaze, fosfolipaze. Alterarea ribozomilor dereglează sinteza de proteine şi posibilitatea regenerării structurilor celulare. Alterarea lizozomilor conduce la eliminarea şi activarea enzimelor lizozomale şi intensificarea proceselor autolitice. Afecțiunile nucleului aboleşte capacitatea de multiplicare.

În procesul de necrobioză convențional poate fi evidențiată următoarea succesivitate a evenimentelor patologice: modificări biochimice – modificări ultrastructurale subcelulare – modificări structurale celulare – dereglări funcționale.

Importanță patogenetică majoră în necrobioză au următoarele fenomene patologice:

a) formarea de radicali liberi. Inițial generatori de radicali liberi sunt însăşi factorii patogeni: hipoxia, radiația ionizantă, inflamația şi alte procese patologice. În virtutea topografiei membrana celulară prima suportă atacul oxidativ cu mai multe efecte nocive: peroxidarea lipidelor membranare cu formarea de peroxizi lipidici din acizii graşi polinesaturați şi lezarea paralelă a membranei citoplasmatice, legarea grupelor SH din componența proteinelor cu fragmentarea acestora, legarea tiaminei din componența ADN cu ruperea lanțului acestuia. Leziunile provocate de stresul oxidativ sunt mai pronunțate în condițiile epuizării sistemului de protecție antioxidativă, care blochează formarea sau înlătură radicalii liberi (scavenger – "măturător") – vitamina E, cisteina, glutamatul, albuminele serice, ceruloplasmina, transferina, selenul, zincul, superoxiddismutaza (catalizează transformarea superoxidului de oxigen în peroxid de hidrogen), cataliza (catalizează scindarea peroxidului de hidrogen), glutation peroxidaza. De menționat că în celula muribundă procesul de generare a radicalilor liberi este accelerat, devenind un factor tanatogen;

b) dishomeostazia calciului intracelular. Concentrația calciului citozolic este egală cu cca 10^{-7}M, în timp ce concentrația extracelulară a calciului constituie cca 10^{-3} M. Or, există un gradient esențial al concentrației citozolice şi extracelulare de calciu, care este menținut de către enzima membranară Ca^{2+} – ATP-aza prin expulzarea calciului în afara celulei şi recaptarea calciului citozolic în reticulul endoplasmatic. În condiții de necrobioză energogeneza scade, ATP necesar pentru funcționarea pompelor ionice, inclusiv şi a celor de calciu, se micşorează şi calciul persistă în citozol în concentrație majoră cu diferite efecte patologice – activizarea fosfolipazelor, care scindează fosfolipidele

şi dezintegrează membranele celulare şi cele ale organitelor celulare cu toate efectele succesive, activizarea ATP-azelor cu depleţia ATP şi agravarea deficitului de energie, activizarea proteazelor cu scindarea proteinelor simple şi a endonucleazelor cu scindarea acizilor nucleici;

c) hipoxia celulară apărută la acţiunea nocivă primară sau survenită de pe urma alterării celulare reduce metabolismul aerob (procesele de oxidare), iar paralel se intensifică procesele anaerobe (glicoliza anaerobă) cu rezultat triplu: micşorarea de ATP din cauza randamentului mic al glicolizei, mărirea de AMP, fosfor anorganic şi de lactat;

d) mărirea de AMP intracelular activizează fosfofructokinaza şi succesiv glicogenfosforilaza cu intensificarea glicogenolizei şi glicolizei, acumularea de acid lactic şi fosfor anorganic. În finală se instalează acidoza celulară;

e) depleţia de ATP, care limitează toate reacţiile endotermice din celulă (sinteza proteinelor, enzimelor, fosfolipidelor) şi paralizează toate funcţiile celulare, inclusiv şi reacţiile de protecţie, reparaţie necesare pentru opoziţia necrobiozei;

f) defectele membranare – pierderea permeabilităţii selective, a transportului activ, pierderea de electroliţi (K^+) şi inundarea celulei cu Na^+ şi Ca^{2+}, pierderea de proteine şi enzime, hiperosmolaritate intracelulară, hiperhidratare intracelulară (edem celular; "balonizarea " celulei);

Rezultatul sumar al proceselor descrise este intumescenţa celulei, dilatarea reticulului endoplasmatic, detaşarea ribozomilor de reticulul rugos, disocierea polizomilor, dezorganizarea microvilozităţilor. Toate aceste modificări constituie încă stadiul reversibil al necrobiozei.

Continuarea proceselor necrobiotice conduc la modificări ireversibile, ceea ce depinde atât de intensitatea factorului nociv şi de durata necrobiozei, cât şi de starea anterioară a celulei.

Astfel ficatul suportă 1–2 ore de hipoxie, iar creierul – doar 3–5 minute.

Punctul critic de tranziție de la etapa reversibilă a necrobiozei la cea ireversibilă este lezarea mitocondriilor şi incapacitatea acestora de a genera ATP şi implicit de a menține procesele celulare. În consecință are loc prevalarea activității fosfolipazei A_2, care scindează acidul arahidonic din componența membranelor celulare asupra activității sintazelor de fosfolipide şi astfel este dereglat turnover-ul de fosfolipide cu degradarea progresivă a membranelor celulare. Concomitent activizarea enzimelor PG (prostaglandin)-sintetazelor generează leucosanoizi, iar aceştia succesiv produc radicali liberi, care alterează membrana citoplasmatică. Încă un proces este activarea reacțiilor Ca^{2+} - dependente, inclusiv degradarea proteinelor citoscheletului, deformarea celulei (intumescența).

Manifestările necrozei

Multitudinea de manifestări ale necrozei întrunesc modificările biochimice, ultrastructurale, morfopatologice şi dereglările funcționale în diferite substructuri celulare.

Sumar ele pot fi prezentate în aspectul următor.

În citoplasmă are loc intumescența, edemul, plasmorexia (fragmentarea), plasmoliza (distrucția), lezarea substructurilor celulare cu consecințele respective. În nucleu are loc condensarea acestuia (cariopicnoza), hipercromia, fragmentarea (cariorexis), degradarea (carioliza).

La nivel de țesut sau organ necrobioza se manifestă prin necroză colicvațională şi necroză coagulațională.

Consecințele necrozei

Consecințele necrozei la nivel celular sunt procesele postmortem: liza celulei, autofagia şi fagocitoza cu reutilizarea produselor asimilabile şi excreția produselor neasimilabile.

Consecințele necrozei pentru organ constituie procesele patologice (inflamția), delimitarea (demarcația) zonei necrozate cu leucocite, macrofagi, fibroblaşti, incapsularea, sechestrarea porțiunii necrotizate, regenerarea completă (restituția), regenerarea incompletă (sclerozarea).

Consecințele pentru organism sunt procesele patologice integrale mediate de resorbția produşilor de dezintegrare (reacția fazei acute, febra, toxemia, hiperkaliemia) şi de abolirea funcției organului necrotizat (insuficiența cardiacă, renală, hepatică, respiratorie). Severitatea consecințelor depinde de importanța vitală a organului necrotizat, volumul necrozei, capacitatea organismului de a compensa funcțiile organului necrotizat, capacitatea de reparație a structurilor necrotizate.

PROCESE PATOLOGICE TIPICE TISULARE

10. Dediferențierea celulară

Ontogeneza (dezvoltarea individuală a organismului) parcurge următoarele etape: zigot – embrion – făt – copil – adolescent – adult – bătrân. Aceste etape se desfăşoară în baza a câtorva procese celulare: proliferarea celulară, diferențierea celulară, organogeneza.

Proliferarea celulară reprezintă multiplicarea celulelor, creşterea populației celulare prin diviziuni mitotice succesive în creştere dicotomică: dintr-o celulă apar 2, din acestea – ulterior 4, 8, 16 etc. În diviziunea mitotică celula-mamă transmite celulelor descendente întregului genom celular toate caracterele genetice pe care le posedă organismul. Astfel, fiecare celulă conține informația genetică proprie întregului organism. Proliferarea stă la baza diferențierii celulare şi a organogenezei. Proliferarea celulară începe de la zigot şi continuă în unele organe până la moarte.

Diferențierea celulară reprezintă procesul, prin care celulele cu potențial genetic similar pierd o parte din proprietățile moştenite, păstrând doar unele din acestea şi în aşa mod se specializează în direcția formării grupelor de celule cu structură şi funcționalitate omogenă. Or, diferențierea constă în limitarea progresivă a manifestării programului genetic totipotențial al zigotului cu generarea de celule postzigotice cu potențial genetic redus. În mod concret acest proces se produce prin reprimarea unor gene cu activarea selectivă a genelor codificatoare de pro-

teine specifice purtătoare de funcţii specifice. Din întreg genomul, care persistă în celulele diferenţiate, active sunt doar genele ce determină specificitatea structurală şi funcţională a celulei. Astfel, ontogeneza parcurge câteva etape de dezvoltare, caracterizate prin diferit grad de potenţie celulară:

1) *zigotul totipotent*, din care se dezvoltă toate celulele organismului;

2) *celulele multipotente* ale foiţelor embrionare (ento-, ecto- şi mezoderma), care dau naştere la mai multe ţesuturi;

3) *celulele stem pluripotente*, care sunt cap de serii celulare;

4) *celulele unipotente* ale ţesuturilor şi organelor.

Informaţia expusă corespunde conceptului despre omnipotenţa primordială a zigotului şi diferenţierea restrictivă progresivă prin interacţiuni instructive exocelulare şi de activare specifică potenţială. Determinarea embrionară este mecanismul, prin care grupelor de celule li se impune o cale definită şi ireversibilă de dezvoltare de la toti-, multi- şi pluripotenţă spre unipotenţă – un singur tip de ţesut. În aşa mod celulele devin specializate biochimic, structural şi funcţional.

Diferenţierea este un proces de clonare a celulelor în diferite grupe specializate structural şi funcţional. Clonul este o populaţie de celule provenite dintr-o singură celulă-mamă şi care păstrează aceleaşi caractere biochimice, structurale şi funcţionale. Clonarea reprezintă procesul de separare a celulei dintr-un amestec de celule diferite, din care, prin proliferări succesive, dintr-o celulă singulară se dezvoltă populaţii de celule similare (clonuri). Celula de origine a clonului devine cap de serie – cells stem (engl.), cellules souches (fr.).

Diferenţierea şi organogeneza sunt procese concomitente, inseparabile, care se desfăşoară continuu şi sunt însoţite de mitoze. Convenţional se poate evidenţia *proliferarea de diferenţiere*, prin care se asigură populaţia numerică celulară iniţiatoare

de clonuri, *proliferarea de specializare* şi *proliferarea de organogeneză*, prin care celulele devin progresiv mai specializate. În majoritatea cazurilor celulele, care ating etapa finală de specializare (diferenţiere), îşi pierd capacitatea de proliferare (multiplicare) (de ex., eritrocitul), pentru ca o perioadă de timp să-şi îndeplinească funcţiile histospecifice.

În perioada dezvoltării embrionare are loc diferenţierea primară în faza totipotentă, diferenţierea intermediară în faza multipotentă şi diferenţierea terminală în faza pluripotentă. După finisarea organogenezei, în perioada postnatală doar în unele ţesuturi se păstrează celulele omnipotenţiale (epiteliul germinativ producător de gameţi) şi celulele pluripotenţiale (de ex., celulele stem hematopoietice din măduva osoasă).

Diferite tipuri de celule diferenţiate se deosebesc după capacitatea şi rata de proliferare, funcţia histotipică şi produsele biosintezei celulare. Astfel diferă între ele celulele ţesuturilor nervos, epitelial, muscular, conjunctiv. Rata de proliferare celulară este maximă în ţesutul conjunctiv, epitelial, limitată în ţesutul muscular şi absentă în unele populaţii de celule nervoase.

Regula generală este că viteza de proliferare în toate ţesuturile este limitată în comparaţie cu perioada de până la organogeneză finisată şi această viteză, măsurată prin incidenţa mitozelor în populaţie, este constantă, fiind reglată de necesităţile adaptative, compensatorii, protective şi reparative ale ţesutului. Astfel, unele ţesuturi prezintă o proliferare regenerativă (reparaţia fiziologică) permanentă (de ex., stratul bazal al epidermului, epiteliul tractului digestiv, urogenital, al arborelui bronhial, măduva osoasă hematopoietică). Celulele altor organe (de ex., ficatul) se divid mai rar, în timp ce a treia categorie de celule nu se divid deloc (de ex., neuronii).

Baza diferenţierii constă în apariţia în celulă a structurilor sau substanţelor active apte de a efectua funcţii specifice – enzi-

me, proteine, structuri contractile, secretorii ş.a. Aceasta depinde de activarea unor gene de către inductori, care provoacă inducţia sau derepresia genelor respective.

Alterarea proceselor de diferenţiere celulară în perioada embrionară, organogeneză şi morfogeneză induce diferite anomalii congenitale, monstruozităţi. Factorii etiologici (teratogeni) ai acestor anomalii sunt de natură endogenă şi exogenă. Din factorii endogeni fac parte alterările genomului gameţilor (mutaţii), alterări ale aparatului cromozomial. Factorii exogeni sunt reprezentaţi de acţiuni fizice, chimice, biologice.

Un proces de alterare a diferenţierii celulare în perioada postnatală este *cancerizarea* celulelor. Cancerizarea reprezintă procesul de *dediferenţiere* (pierderea diferenţierii formate în procesul de organogeneză) a celulelor diferenţiate, respectiv cu pierderea capacităţilor biochimice, structurale şi funcţionale caracteristice acestui tip de celule. O altă caracteristică a celulelor dediferenţiate este recăpătarea capacităţii de proliferare accelerată cu caracter anarhic, nelimitat, care nu corespunde necesităţilor actuale ale ţesutului şi organismului. Multiplicarea celulară scapă de sub controlul mecanismelor de reglare a ciclului mitotic celular şi de creştere tisulară. Dediferenţierea este asociată de trecerea celulelor din faza de repaus mitotic la mitoza activă, se micşorează durata ciclului vital celular, se măreşte numărul de celule dediferenţiate, proliferante. Procesul mitotic decurge fără diferenţiere, celulele canceroase se autoreproduc incontinuu, nelimitat şi necontrolat.

Etiologia cancerizării este multiplă şi include factori fizici, chimici, biologici. Patogenia dediferenţierii canceroase constă în reactivarea genelor celulare supuse represiei în procesul diferenţierii embrionare, pierderea de către celulă a proprietăţilor biochimice, structurale şi funcţionale concomitent cu redobândirea proprietăţilor de tip embrionar, discordant cu vârsta biologică a

organismului. Acest proces de dediferențiere se mai numește *anaplazie.*

11. Dereglările procesului regenerativ

Regenerarea este procesul de recuperare a structurilor pierdute în mod fiziologic sau patologic orientat spre restabilirea homeostaziei structurale și funcționale a organismului.

Capacitatea de regenerare o posedă toate structurile organismului. În funcție de nivelul ierarhic al structurilor regeneratoare regenerarea se divide în:

a) regenerare moleculară – restabilirea moleculelor uzate sau alterate (de ex., reparația moleculelor de ADN);

b) regenerarea subcelulară – restabilirea structurilor subcelulare (a organitelor celulare), lezate de factorii patogeni;

c) regenerarea celulară – restabilirea populației celulare monovalente a țesutului alterat (regenerarea hepatocitelor în ciroza hepatică fără restabilirea substructurii organului – a lobilor hepatici);

d) regenerarea tisulară – restabilirea tuturor componenților tisulari – a celulelor și a infrastructurii tisulare (interconecțiuni celualre, matricea intercelulară – fibre, substanța fundamentală);

e) regenerarea organului – restabilirea parenchimului și a stromei organului (vase, structuri nervoase) cu păstrarea arhitectonicii specifice a organului.

Regenerarea moleculară reprezintă reparația ADN alterat de diferiți factori patogeni cu participarea enzimelor specifice, care efectuează rezecția biochimică și înlăturarea porțiunii alterate de la moleculă, liza acesteia și resinteza de moleculă normală, care va înlocui porțiunea lezată.

Regenerarea subcelulară reprezintă multiplcarea organitelor celulare intacte (la fel ca și celula, care poate proveni doar de la

celulă, organitele celulare pot proveni doar de la alte organite şi nu pot fi sintetizate *de novo*). Astfel are loc regenerarea mitocondriilor, ribozomilor, aparatului Golgi ş.a.

Regenerarea celulară se efectuează prin multiplicarea celulelor pe cale mitotică sau amitotică.

Regenerarea ţesutului şi a organului mai cuprinde, în plus la regenerarea celulară, şi regenerarea vaselor sanguine şi limfatice (angiogeneza), precum şi restabilirea structurilor nervoase (axoni, terminaţiuni nervoase).

În funcţie de semnificaţia biologică regenerarea se clasifică în regenerare fiziologică şi regenerare patologică.

Regenerarea fiziologică vizează recuperarea pierderilor celulare fiziologice (uzarea în urma funcţionării normale, finisarea ciclului vital normal al celulelor) în urma suprasolicitării funcţionale şi uzării accelerate asincrone sau a necrozei celulare sub acţiunea factorilor patogeni, care conduc la leziuni celulare şi vizează menţinerea homeostaziei structurale şi funcţionale a organismului. Regenerarea fiziologică în ambele cazuri are la bază aceleaşi mecanisme biologice şi este adecvată organului de reşedinţă calitativ şi cantitativ – regenerarea cu producerea de structuri cu acelaşi caracter histologic şi în volum suficient pentru menţinerea homeostaziei structurale şi funcţionale a ţesutului sau organului. De menţionat că în urma suprasolicitării funcţionale a organului volumul regenerării îl poate depăşi pe cel normal caracteristic pentru funcţia obişnuită, din care cauză se poate vorbi despre *hiperregenerare* cu formarea excesului de structură.

Regenerarea fiziologică se clasifică în următoarele tipuri:

a) regenerarea homeostatică – recuperarea structurilor uzate şi scoase din uz în procesul activităţii vitale fiziologice; astfel are loc regenerarea perpetuă pe tot parcursul vieţii individului a

celulelor epiteliale ale tractului digestiv, urogenital, arborelui bronhial, pielii, celulelor sanguine.

b) regenerarea adaptativă – regenerarea inițiată de variabilitatea ambiantului şi suscitată de o suprasolicitare cu hiperfuncție adaptativă şi orientată spre mărirea masei structurilor şi aducerea acestora în conformitate cu necesitățile condițiilor noi de existență; exemplu de regenerare adaptativă este hiperregenerarea seriei eritroblastice la oamenii sănătoşi – viețuitori montani;

c) regenerarea compensatorie – regenerarea inițiată de hiperfuncția compensatorie a organelor sinergiste orientată spre mărirea masei structurilor rămase intacte cu menținerea homeostaziei funcționale a organismului; în aşa mod are loc hiperregenerarea seriei eritrocitare a măduvei roşii a oaselor în viciile cardiace sau afecțiunile pulmonare;

d) regenerarea protectivă – regenerarea structurilor de origine mezenchimală a organului orientată spre protecția de acțiunea factorului patogen; hiperregenerarea protectivă a țesutului conjunctiv se întâlneşte în regiunea focarului inflamator infecțios;

e) regenerarea reparativă – regenerarea orientată spre restabilirea structurilor parenchimatoase ale organului lezat de factorul patogen; prin regenerare reparativă se restabileşte parenchimul majorității organelor (ficat, stomac, intestine, piele ş.a.).

Pentru diferite organe este caracteristică o anumită capacitate şi formă de regenerare. Astfel, în unele organe este posibilă doar regenerarea intracelulară (subcelulară) – miocardiocite, neuroni; pentru alte organe este caracteristică regenerarea celulară mitotică şi amitotică concomitent cu regenerarea şi hipertrofia structurilor subcelulare – în ficat, rinichi, pancreas; există o a treia categorie de organe, în care regenerarea celulară decurge

fără hipertrofia organitelor celulare – în piele, epitelii, măduva oaselor.

Regenerarea patologică este inițiată de aceiași stimuli, ca și cea fiziologică, însă diferă prin caracterul neadecvat calitativ sau cantitativ.

a) regenerarea *cantitativ neadecvată* – heterometrie: *hiporegenerare* – regenerare insuficientă pentru restabilirea homeostaziei structurale (bilanț negativ de structură) și *hiperregenerare* cu producerea surplusului de structuri, care întrece necesitățile homeostatice (bilanț pozitiv de structură, de exemplu în formarea keloizilor pe piele);

b) regenerarea *calitativ neadecvată* – regenerarea cu producerea de structuri, care histologic diferă de cele inițiale. Se manifestă prin *displazie* – regenerarea cu producerea de structuri anomale, embrionare, defectuoase, „monstruoase"; *metaplazie* – regenerarea cu producerea de structuri normale, însă de alt caracter histologic – heterotopie (epiteliul cilindric înlocuit cu epiteliu scuamos): *sclerozarea* – regenerarea cu substituția structurilor specifice parenchimatoase cu structuri nespecifice (țesut conjunctiv); *malignizarea* – regenerarea cu producerea de celule tumorale.

Metaplazia este înlocuirea reversibilă a celulelor adulte (epiteliale sau de origine mezenchimală) cu alte celule adulte și constituie un fenomen adaptativ de substituție a unor celule sensibile la acțiuni agresive cu altele mai rezistente (de exemplu, la iritarea cronică a căilor respiratorii are loc substituția epiteliocitelor cilindrice cu epiteliu scuamos). De menționat că aceiași stimuli, care provoacă metaplazia adaptativă, pot conduce și la metaplazia patologică – transformarea canceroasă. Metaplazia se întâlnește nu numai la celulele parenchimatoase, ci și la cele de origine mezenchimală. De ex., țesutul conjunctiv fibros poate să se transforme în osteoblaști, condroblaști.

Patogenia metaplaziei constă în reprogramarea genetică a celulelor stem sau a celulelor nediferențiate prin reprimarea unora și deprimarea altor gene.

12. Hiperplazia. Hipertrofia

Hiperplazia este procesul de intensificare a multiplicării celulare, care conduce la mărirea numărului de celule în populația celulară sau în organ.

Hipertrofia organului este mărirea în volum și masă a organului condiționată de mărirea numărului de celule (hiperplazie) și/sau a volumului și masei fiecărei celule (hipertrofie celulară).

Hipertrofia celulară este mărirea volumului și masei celulei în baza măririi numărului sau masei substructurilor (organitelor) celulare. Deoarece hipertrofia celulară se realizează prin mărirea numărului și volumului organitelor celulare, aceasta mai este numită și „hiperplazie intracelulară", sau multiplicarea organitelor celulare.

Organele, care în cadrul evoluției și-au păstrat capacitatea de regenerare celulară manifestă hipertrofie de ambele tipuri – atât prin hipertrofie subcelulară, cât și prin hiperplazie celulară (de ex., ficatul, pancreasul, rinichii); organele care pe parcursul ontogenezei au pierdut capacitatea de regenerare celulară manifestă doar hipertrofie subcelulară (de ex., miocardul). Deoarece obiectivele și efectul final al ambelor procese (hiperplazia și hipertrofia) este unic – homeostazia funcțională sau echilibrul dintre structură și funcție, aceste două fenomene, din punct de vedere fiziologic, pot fi privite concomitent.

În funcție de cauza inițiatoare și semnificația biologică hipertrofia se împarte în:

A. *Hipertrofia fiziologică* orientată spre menținerea homeostaziei structurale și/sau funcționale a organismului în diferite condiții de existență și la acțiunea factorilor patogeni; ea

este adecvată calitativ şi cantitativ homeostaziei şi asigură stabilitatea funcției în diapazon larg de adaptare;

a) hipertrofia adaptativă (hipertrofia muşchilor scheletici la efort fizic, eritrocitoza absolută hipoxică);

b) hipertrofia compensatorie (hipertrofia miocardului în viciile cardiace, hipertrofia vicară a unui rinichi după extirparea perechii sale);

c) hipertrofia protectivă (hiperplazia şi formarea capsulei în jurul unui corp străin inoculat în organism);

d) hipertrofia funcțională (hipertrofia uterului gravid, a glandei mamare lactante).

B. *Hipertrofia patologică* inadecvată calitativ sau cantitativ homeostaziei:

a) hipertrofia endocrină – survine la hipersecreția nefiziologică de hormoni (secreția tumorală de estrogene cu hipertrofia endometriului în afara ciclului menstrual; mastoadenopatiile hormonale);

b) hipertrofia neurotrofică (hipertrofia țesutului adipos în organele denervate);

c) hipertrofia inflamatoare (creşterea excesivă a țesutului conjunctiv în inflamațiile cronice);

d) hipertrofia tumorală (hiperplazia țesutului tumoral).

Patogenia hipertrofiei are caractere comune în diferite organe şi include unele procese stereotipe.

Hipertrofia începe cu perioada de inițiere, declanşată de mai mulți stimuli: deficitul funcției (absolut sau relativ cu solicitările crescute), generarea stimulilor biologici specifici – factori de creştere, hormoni, hipoxie, stres oxidativ, mediatori ai inflamației, cataboliți, alte substanțe biologic active). Aceşti factori de inițiere acționează fie în mod specific, activizând sinteza de structuri celulare specifice prin inducția proceselor genetice sau stimulând multiplicarea celulară (de ex., acțiunea eritropoietine-

lor), fie evoluează în calitate de adjuvanți, care asigură procesele de sinteză şi multiplicare (hormonii catabolizanți – glucocorticoizii, glucagonul, catecolaminele şi anabolizanți, estrogenele, androgenele, insulina, somatotropina). Sub acțiunea acestor factori are loc stimularea creşterii, care rezultă hiperplazia/hipertrofia. La atingerea gradului adecvat de creştere, suficient pentru asigurarea solicitării funcționale crescute, procesul de hipertrofie este stopat atât prin dispariția factorilor de inițiere, cât şi prin acțiunea factorilor inhibitori ai creşterii. Astfel acest proces este reglat prin mecanismele de feed-back-ului la nivel celular, tisulare şi sistemic.

Semnificația biologică a hipertrofiei şi hiperplaziei fiziologice este determinată de obiectivul final, care constă în menținerea homeostaziei funcționale a organismului prin modificarea structurii. De rând cu aceasta hiperplazia asigurată prin accelerarea proceselor de multiplicare celulară conduce la utilizarea mai timpurie a resurselor celulare genetice şi, probabil, reduce potențialul adaptativ al organismului. Aceasta, posibil, explică îmbătrânirea heterocromă (prematură) a cordului hipertrofiat exprimată prin reducerea populației celulare şi miocardioscleroză.

13. Atrofia

Atrofia – (din gr. *a* – negație; *trophe* – nutriție) este un proces supravital de micşorare în volum a organitelor celulare, celulelor, țesuturilor şi organelor asociat cu micşorarea sau sistarea funcțiilor acestora. Atrofia poate fi privită ca o formă de dishomeostazie structurală, un dezechilibru dintre procesele distructive (fiziologice sau patologice) şi insuficiența relativă sau absolută a proceselor regenerative.

Deoarece homeostazia structurală este derivat al homeostaziei funcționale, este necesar de subliniat primatul funcției în determinarea volumului structurii. Anume volumul funcției nece-

lor), fie evoluează în calitate de adjuvanți, care asigură procesele de sinteză şi multiplicare (hormonii catabolizanți – glucocorticoizii, glucagonul, catecolaminele şi anabolizanți, estrogenele, androgenele, insulina, somatotropina). Sub acțiunea acestor factori are loc stimularea creşterii, care rezultă hiperplazia/hipertrofia. La atingerea gradului adecvat de creştere, suficient pentru asigurarea solicitării funcționale crescute, procesul de hipertrofie este stopat atât prin dispariția factorilor de inițiere, cât şi prin acțiunea factorilor inhibitori ai creşterii. Astfel acest proces este reglat prin mecanismele de feed-back-ului la nivel celular, tisulare şi sistemic.

Semnificația biologică a hipertrofiei şi hiperplaziei fiziologice este determinată de obiectivul final, care constă în menținerea homeostaziei funcționale a organismului prin modificarea structurii. De rând cu aceasta hiperplazia asigurată prin accelerarea proceselor de multiplicare celulară conduce la utilizarea mai timpurie a resurselor celulare genetice şi, probabil, reduce potențialul adaptativ al organismului. Aceasta, posibil, explică îmbătrânirea heterocromă (prematură) a cordului hipertrofiat exprimată prin reducerea populației celulare şi miocardioscleroză.

13. Atrofia

Atrofia – (din gr. *a* – negație; *trophe* – nutriție) este un proces supravital de micşorare în volum a organitelor celulare, celulelor, țesuturilor şi organelor asociat cu micşorarea sau sistarea funcțiilor acestora. Atrofia poate fi privită ca o formă de dishomeostazie structurală, un dezechilibru dintre procesele distructive (fiziologice sau patologice) şi insuficiența relativă sau absolută a proceselor regenerative.

Deoarece homeostazia structurală este derivat al homeostaziei funcționale, este necesar de subliniat primatul funcției în determinarea volumului structurii. Anume volumul funcției nece-

sar pentru asigurarea homeostaziei organismului în calitate de entitate biologică determină volumul structurii. Astfel în echilibrul funcție/structură rolul primordial aparține funcției. Din aceste considerente se instalează diferite raporturi normale dintre structură și funcție: funcția mărită – mărirea în volum a structurii; funcția micșorată – micșorarea în volum a structurii.

Or, atrofia nu are o semnificație biologică echivocă: micșorarea în volum a structurilor poate decurge cu păstrarea echilibrului dintre funcție și structură (în cazul micșorării primare a funcției) și cu deficit de structură relativ cu necesitățile funcționale (în caz de distrucție primară a structurii).

În funcție de semnificația biologică și raportul dintre structură și funcție deosebim atrofie fiziologică și patologică.

A. *Atrofia fiziologică* este atrofia cu păstrarea echilibrului dintre funcție și structură:

a) atrofia hipofuncțională – prin micșorarea primordială a solicitării funcționale (atrofia mușchilor scheletici în repausul fizic, atrofia cu demineralizarea oaselor în condiții de imponderabilitate, anemia fiziologică în repausul fizic îndelungat);

b) atrofia involutivă – atrofia organelor și țesuturilor caracteristice doar pentru o perioadă ontogenetică (atrofia timusului cu vârsta);

c) atrofie involutivă senilă – atrofia tuturor organelor, în special a pielii, mușchilor, oaselor paralel cu vârsta;

d) atrofia endocrină – atrofia organelor hormonal-dependente paralel cu reducerea concentrației hormonului respectiv (atrofia prostatei în hipoandrogenie, a glandei mamare la hiposecreția prolactinei, a endometrului în hipoestrogenie, atrofia timusului la acțiunea dozelor mari de hormoni glucocorticoizi);

e) atrofia prin lipsa factorilor de stimulare a creșterii (atrofia glandelor endocrine în lipsa hormonilor tropi);

f) atrofia posthipertrofică – involuția organelor hipertrofiate la încetarea acțiunii stimulului hipertrofiant (involuția post-partum a uterului, micşorarea masei miocardului hipertrofiat în viciile cardiace după corecția chirurgicală a valvulelor cardiace, involuția mușchilor scheletici la sportivi după încetarea antrenamentelor).

B. *Atrofia patologică* – atrofia cu deficit de funcție şi structură; survine la necroza celulară de diferită origine în asociație cu insuficiența potențialului regenerativ:

a) atrofia la acțiunea îndelungată a forțelor mecanice (atrofia oaselor craniului în hipertensiunea intracraniană);

b) atrofia la distrucția structurilor provocate de factori fizici, chimici, biologici (inflamația);

c) atrofia hemo- şi limfodiscirculatorie (în ischemie, hiperemie venoasă, hemo- şi limfostază);

d) atrofia carențială (atrofia şi distrucția dinților în insuficiența fluorului).

În funcție de structura supusă atrofiei distingem:

a) atrofia organitelor celulare (mitocondrii, nucleu, reticulul endoplasmatic ş.a.);

b) atrofia celulelor:

- atrofia parenchimului şi stromei cu micşorarea în volum a organului;
- atrofia parenchimului concomitent cu hipertrofia stromei, a țesutului adipos (hipertrofie falsă).

Patogenia atrofiei

Fiecare formă de atrofie are patogenia sa specifică, determinată de câteva mecanisme specifice:

1) micşorarea solicitării funcționale şi restabilirea echilibrului dintre structură şi funcție prin micşorarea masei structurii (atrofia hipofuncțională, senilă, posthipertrofică);

2) diminuarea acțiunilor stimulatoare organo- și morfogenetice – atrofia involuțională, hormonală;

3) insuficiența proceselor reparative la distrucția structurilor (atrofia patologică).

Manifestările caracteristice atrofiei sunt micșorarea volumului și masei structurilor subcelulare, a celulelor, țesuturilor, organelor mai jos de limitele normale.

Consecințele atrofiei depind de caracterul acesteia. Orice atrofie este acompaniată de diminuarea proporțională a funcției structurii, însă, în timp ce hipofuncția în atrofia fiziologică este adecvată solicitărilor actuale și asigură homeostazia organismului în condiții optime (dar cu reducerea diapazonului de adaptabilitate), atrofia patologică conduce la deficiența funcției și dishomeostazia organismului chiar și în condiții optime de existență.

14. Sclerozarea

Spectrul fenomenelor de regenerare patologică cuprinde sclerozarea, fibrozarea, ciroza și cicatrizarea.

Sclerozarea este procesul de regenerare patologică consecutivă necrozei celulare, indurația difuză sau în focare a organului datorită creșterii excesive a țesutului conjunctiv dens cu predominarea fibrelor de colagen asupra structurilor celulare. Procesul de sclerozare constă în substituția structurilor parenchimatoase specializate sau a țesutului conjunctiv specializat cu structuri acelulare.

Fibrozarea din punct de vedere morfopatologic reprezintă sclerozarea moderată a organului fără de indurații; de menționat că delimitarea strictă a acestor două fenomene – sclerozarea și fibrozarea – nu există, deseori punându-se între ele semnul echivalenței.

Ciroza este sclerozarea însoțită de deformarea organului.

2) diminuarea acțiunilor stimulatoare organo- și morfogenetice – atrofia involuțională, hormonală;

3) insuficiența proceselor reparative la distrucția structurilor (atrofia patologică).

Manifestările caracteristice atrofiei sunt micșorarea volumului și masei structurilor subcelulare, a celulelor, țesuturilor, organelor mai jos de limitele normale.

Consecințele atrofiei depind de caracterul acesteia. Orice atrofie este acompaniată de diminuarea proporțională a funcției structurii, însă, în timp ce hipofuncția în atrofia fiziologică este adecvată solicitărilor actuale și asigură homeostazia organismului în condiții optime (dar cu reducerea diapazonului de adaptabilitate), atrofia patologică conduce la deficiența funcției și dishomeostazia organismului chiar și în condiții optime de existență.

14. Sclerozarea

Spectrul fenomenelor de regenerare patologică cuprinde sclerozarea, fibrozarea, ciroza și cicatrizarea.

Sclerozarea este procesul de regenerare patologică consecutivă necrozei celulare, indurația difuză sau în focare a organului datorită creșterii excesive a țesutului conjunctiv dens cu predominarea fibrelor de colagen asupra structurilor celulare. Procesul de sclerozare constă în substituția structurilor parenchimatoase specializate sau a țesutului conjunctiv specializat cu structuri acelulare.

Fibrozarea din punct de vedere morfopatologic reprezintă sclerozarea moderată a organului fără de indurații; de menționat că delimitarea strictă a acestor două fenomene – sclerozarea și fibrozarea – nu există, deseori punându-se între ele semnul echivalenței.

Ciroza este sclerozarea însoțită de deformarea organului.

Cicatricea reprezintă sclerozarea localizată în focarele de inflamație sau necroză.

Etiologia sclerozării:

a) acțiunea factorilor nocivi, care provoacă leziuni celulare directe şi dezorganizarea țesutului conjunctiv (factori mecanici, fizici, chimici, biologici);

b) dereglări hemo- şi limfocirculatorii locale şi generalizate, care provoacă leziuni celulare (hiperemie venoasă, staza sanguină şi limfatică, ischemie, insuficiența circulatorie sistemică);

c) distrofiile celulare;

d) toate tipurile de necroză;

e) inflamații cronice productive;

f) organizarea trombilor, a depunerilor de fibrină.

Patogenia sclerozării.

În linii generale sclerozarea reprezintă creşterea în exces a structurilor țesutului conjunctiv, care înlocuiesc structurile specifice parenchimatoase. Sclerozarea evoluează prin câteva variante patogenetice generale:

a) prin neogeneza (formarea *de novo)* a țesutului conjunctiv cu proliferarea fibroblaştilor, sinteza de către fibroblaşti a colagenului, formarea extracelulară a colagenului (fibrilogeneza);

b) în lipsa proliferării fibroblaştilor, însă cu maturarea, îmbătrânirea țesutului conjunctiv şi cu formarea intensă de colagen (ciroza hepatică circulatorie, nefroscleroza); acest proces se mai numeşte fibrosclerotic;

c) indurația organului din cauza colapsului (anihilării) stromei organului, dar fără de sclerozare propriu-zisă.

Din punctul de vedere al reversibilității procesele de sclerozare se divizează în:

a) sclerozare labilă, totalmente reversibilă;

b) sclerozare stabilă, parțial reversibilă;

c) sclerozare progresantă, ireversibilă.

Baza histologică a procesului de sclerozare sunt structurile țesutului conjunctiv. Țesutul conjunctiv lax constă din celule şi structuri acelulare cu funcție de suport, troficitate şi protecție. Fibroblaştii din țesutul conjunctiv se împart în fibroblaşti slab diferențiați, fibroblaşti maturi, funcțional activi şi fibrociți puțin activi. Fibroblaştii produc componenții intercelulari – colagenul, elastina, proteoglicanii, glicoproteinele. Aceste celule participă la reglarea metabolismului, asigură stabilitatea structurală şi arhitectonică a organului, efectuează interrelațiile epitelio-mezenchimale.

O funcție fundamentală a fibroblaştilor este sinteza colagenului, care se efectuează în ribozomii reticulului endoplasmatic rugos prin sinteza de molecule în formă de alfa-spirale (Procesul-cheie este sinteza oxiprolinei şi oxilizinei.). Din 3 molecule de alfa-spirale se formează tropocolagenul (procolagenul) – forma de transport intracelular. Capetele moleculelor de procolagen sunt blocate de peptide nespiralizate, care împiedică polimerizarea intracelulară a colagenului. La ieşirea din celulă peptidele terminale ale procolagenului sunt clivate de enzime speciale – colagenpeptidaze, iar ulterior, prin legături covalente transversale, acestea se agregă în fibrile cu concursul lizinoxidazei şi ionilor de cupru (Cu^{2+}). Fibrilogeneza colagenului începe cu unirea a 5 molecule de procolagen într-un cilindru cu diametrul de 3–5 nm – protofibrile răsucite în spirală. Protofibrilele se unesc în subfibrile (14–30 nm), cu formarea de fibrile, care, la rândul lor, se unesc în fascicole evidențiate la microscopul fotonic.

În scleroză creşterea țesutului conjunctiv se modifică prin influențe nervoase şi endocrine, prin dereglarea interrelațiilor dintre celulele țesutului conjunctiv, colagen, proteoglicani şi epiteliocite, prin modificarea contactelor intercelulare, prin acțiunea mediatorilor celulari solubili (limfokine, monokine, fibrokine), prin intermediul mediatorilor „solizi", insolubili (detrit celular,

produsele dezintegrării celulare şi a structurilor acelulare). Toate aceste mecanisme acţionează prin feed-back la diferite niveluri.

Procesul de sclerozare include câteva etape:

a) alterarea – distrucţia celulelor şi a colagenului sub acţiunea factorilor patogeni;

b) fagocitarea de către macrofagi a produselor distrucţiei celulare;

c) producţia de către macrofagele activate prin procesul de fagocitoză a factorilor fibrogenetici, care suscită proliferarea fibroblaştilor, iar aceştia din urmă intensifică sinteza colagenului.

În urma intensificării sintezei se creează un exces de colagen, care prin feed-back inhibă colagenogeneza transformând fibroblaştii activi în fibrociţi inactivi şi astfel diminuează sinteza de colagen.

Un alt proces iniţiat de surplusul de colagen şi orientat spre reducerea masei de colagen este activarea colagenolizei prin transformarea fibroblaştilor activi în fibroclaşti – celule ce fagocitează colagenul.

Concomitent cu fagocitarea are loc şi colagenoliza extracelulară, iar rezultatul final al acestor două procese este inhibiţia creşterii ţesutului conjunctiv, remodelarea şi involuţia acestuia. Astfel, procesul de sclerozare formează lanţul de efecte *alterare – inflamaţie – reparaţie*. Succesiunea de procese descrise conduce la stabilizarea ţesutului conjunctiv prin echilibrarea proceselor de colagenogeneză şi colagenoliză (de ex., cicatricea pe piele). Aceasta este prima variantă de evoluare a procesului sclerozant.

A doua variantă de evoluare a proceselor de sclerozare prezintă involuţia ţesutului conjunctiv şi reducţia masei prin predominarea colagenolizei asupra colagenogenezei.

A treia variantă reprezintă sclerozarea progresantă, care constă în predominarea colagenogenezei asupra colagenolizei cu

creşterea masei ţesutului conjunctiv. Sclerozarea progresantă este rezultatul final al mai multor procese: al alteraţiei masive a parenchimului şi colapsului stromei, al acţiunii îndelungate, persistente a factorului patogen flogogen (de ex., în inflamaţia cronică), al proliferării abundente a fibroblaştilor, al inducţiei colagenogenezei prin hipoxie generală, în dereglări hemo- şi limfocirculatorii locale (de ex., în ischemie, hiperemie venoasă, stază), al acţiunii toxinelor, cataboliţilor, infiltraţiei organului cu celule sanguine şi de altă origine, a dereglărilor homeostatice locale a creşterii ţesutului conjunctiv, a defectelor congenitale ale sistemului colagenogenetic-colagenolitic. Numitorul comun al acestor procese este instalarea sclerozei şi cirozei organului.

De rând cu mecanismele fibrogenetice, care conduc la sclerozarea progresantă, există mecanisme colagenolitice, care pot asigura involuţia procesului sclerozant. Din aceste mecanisme fac parte funcţia desmolitică a epiteliocitelor, colagenoliza intracelulară prin fagocitarea fibrelor de colagen cu digestia ulterioară a acestora (de ex., în uterul post-partum funcţia de colagenofagi o efectuează macrofagele, fibroblaştii-fibroclaştii), colagenoliza enzimatică extracelulară, în special a hepatocitelor şi macrofagele hepatice. Catabolismul colagenului se efectuează de către enzimele colagenolitice atât lizozomale (catepsina B, D), cât şi nelizozomale (tripsina, colagenaza extracelulară) provenite din epiteliocite, celulele de provenienţă mezenchimală (de ex., în procesul inflamator colagenoliza este efectuată de către leucocitele neutrofile, macrofage, fibroblaşti). Producţia colagenazei este reglată de estrogene, androgene, mastocite, eozinofile, limfocite.

Consecinţele sclerozării organului (miocardoscleroza, pneumoscleroza, nefroscleroza, ciroza hepatică) sunt micşorarea masei celulelor specializate şi consecutiv insuficienţa funcţiona-

lă cu urmările respective (insuficiența cardiacă, respiratorie, renală, hepatică).

Semnificația biologică a sclerozării este dialectic ambiguă, întrunind consecințe favorabile şi nefavorabile. Pe de o parte, sclerozarea marchează finisarea procesului patologic (de ex., inflamația), asigură reparația şi regenerarea matricei intercelulare alterate de procesul patologic şi astfel are o semnificație benefică. Concomitent cu aceasta sclerozarea asigură şi regenerarea, deşi incompletă, a organului la acțiunea tuturor agenților patogeni şi în toate formele de alterație tisulară. Astfel, în unele afecțiuni ale pielii, de exemplu în ulcerațiile trofice, sau în ulcerul gastric şi duodenal finalizarea procesului prin cicatrizare este o rezoluție favorabilă şi o variantă de restabilire a funcțiilor de barieră a acestor organe. Pe de altă parte, incompetența funcțională a țesutului conjunctiv, care substituie țesutul specific şi deformarea structurii, compromite organul sclerozat.

În funcție de patogenie principiile de tratament patogenetic al sclerozării organelor vizează stoparea fibrogenezei şi stimularea colagenolizei. Stoparea fibrogenezei poate fi efectuată prin lichidarea proceselor cronice – a inflamațiilor, dereglărilor circulatorii, hipoxiei, distrofiilor, prin înlăturarea acțiunii factorilor nocivi de natură mecanică, fizică, chimică; prin administrarea imunomodulatorilor, imunosupresorilor, antiinflamatoarelor steroide şi non-steroide, citostaticelor, a iatrogenelor (substanțe, care inhibă asocierea intermoleculară a colagenului), a antioxidanților, care inhibă formarea de legături laterale în molecula de colagen.

PROCESE PATOLOGICE TIPICE ÎN ORGANE

15. Inflamația

15.1. Caracteristica generală a inflamației
15.2. Etiologia inflamației
15.3. Patogenia inflamației
15.3.1. Alterația în procesul inflamator. Alterația primară. Alterația secundară
15.3.2. Mediatorii inflamației
15.3.3. Reacțiile vasculare în focarul inflamator
15.3.4. Exsudația în focarul inflamator
15.3.5. Emigrarea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza
15.4. Proliferarea şi regenerarea în focarul inflamator
15.5. Interrelațiile dintre procesul inflamator şi reactivitatea organismului
15.6. Modificările generale din organism în inflamație. Semnificația biologică a reacției inflamatorii

15.1. Caracteristica generală a inflamației

Inflamația – proces patologic tipic, răspuns la leziunea celulelor de orice etiologie, orientat spre diminuarea acțiunii şi eliminarea din organism a factorului patogen, delimitarea leziunii, lichidarea structurilor lezate şi înlocuirea lor cu structuri viabile. Inflamația se caracterizează printr-un complex stabil de reacții

vasculo-tisulare – alteraţia, reacţii vasculre, exsudaţia, emigraţia celulelor sanguine, infiltraţia şi proliferarea celulară, regenerarea.

Caracteristica general biologică a inflamaţiei cuprinde următoarele particularităţi esenţiale:

1) inflamaţia este un *proces patologic* – conţine fenomene de ambele valenţe – leziuni şi reacţii fiziologice ale organismului (reacţii protective, compensatoare, reparative);

2) inflamaţia este un proces patologic *tipic* – în linii esenţiale mecanismele patogenetice de bază şi manifestările inflamaţiei nu depind de cauza, care a provocat-o, de specia animalului şi de organul afectat;

3) inflamaţia este răspunsul organismului la orice leziune cu manifestări predominant *locale,* dar şi cu reacţii generale;

4) inflamaţia este un complex de reacţii vasculo-tisulare şi poate să evolueze doar la nivelul tisular şi de organ.

Inflamaţia ca proces patologic tipic este proprie tuturor speciilor regnului animal (de la metazoare până la mamifere şi om), şi în toate organele organismului uman. Entitatea clinică a procesului inflamator în diferite organe se formează de la rădăcina latină sau greacă a denumirii organului cu adăugarea sufixului *-it* sau *-itis* (de ex., inflamaţia mucoasei stomacului se numeşte gastrită, a pielii – dermatită, a limbii – glosită etc.).

Inflamaţia reprezintă un proces patologic elaborat în filogeneză, înregistrat în memoria genetică a speciei şi a individului în formă de complexitate de procese stereotipe declanşate de substanţe biologic active, generate la leziunea celulelor. Toate aceste fenomene preexistă în organism în formă de programe latente, care se activizează la apariţia proceselor patologice celulare (leziuni celulare, distrofii, necroză) provocate de factorul nociv şi demarează avalanşa consecutivă de reacţii, care în sumă constituie inflamaţia. Or, inflamaţia este un proces stereotip, cli-

şeu, care evoluează în conformitate cu legile sale intrinsece fixate în codul genetic, deosebindu-se doar în detalii în funcţie de factorul etiologic, de specia biologică şi de organul afectat.

15.2. Etiologia inflamaţiei

Inflamaţia poate fi provocată de numeroşi factori, proprietatea generală a cărora este capacitatea de a altera structurile organismului (celule, substanţa acelulară,) şi de a modifica homeostazia antigenică a organismului.

Factorii cauzali, care provoacă inflamaţia, se numesc *factori flogogeni*. Factorii flogogeni pot fi atât exogeni, cât şi endogeni. Din *cauzele exogene* fac parte factorii patogeni mecanici, fizici, chimici, biologici (substanţe şi fiinţe ce conţin informaţie străină organismului dat). Din cauzele *endogene* fac parte dereglările metabolice (depuneri de săruri, colesterol), acţiunea enzimelor digestive (intracelulare şi secretate de glandele exocrine), substanţe biologic active, autoantigene, defectele congenitale sau activizarea nesancţionată a sistemului complementului, hemocoagulant, calicreinic ş.a.).

În etiologia inflamaţiei un rol foarte important îl joacă condiţiile, în care acţionează cauza – particularităţile ereditare, constituţionale şi reactivitatea organismului, defectele sistemului imun, ale sistemului complementului, sistemului de coagulare a sângelui, fibrinolitic, calicreinic, ale ţesutului conjunctiv. Există numeroase substanţe – modulatori ai inflamaţiei, care de sine stătător nu provoacă inflamaţia, însă influenţează cantitativ procesul inflamator. Respectiv, substanţele care amplifică reacţia inflamatoare se numesc *proinflamatoare*, iar cele ce diminuează – *antiinflamatoare*. În calitate de modulatori ai reacţiei inflamatoare evoluează mediatorii sistemului nervos vegetativ, hormonii glandelor endocrine, substanţele medicamentoase pro- şi antiinflamatoare.

15.3. Patogenia inflamației

Mecanismele generale de desfășurare a reacției inflamatorii sunt în linii principiale determinate genetic, ceea ce presupune un oarecare stereotipism în evoluția inflamației cu unele modulații determinate de specificul factorului etiologic, specia biologică, particularitățile individuale ale organismului și ale organului, în care se dezvoltă inflamația.

Inflamația prezintă un proces patologic tipic cu reacții inițiate și menținute de substanțe biologic active, care se eliberează, se activează sau se sintetizează în momentul acțiunii lezante a factorului patogen. Acestea sunt așa-numitele *sisteme flogistice* – sistemele morfo-funcționale responsabile de dezvoltarea reacțiilor inflamatorii ca răspuns la leziunile structurale provocate de factorii patogeni (flogogeni). Or, factorul nociv etiologic doar provoacă leziuni la nivel celular și prin aceasta declanșează inflamația, care ulterior evoluează ca un proces stereotip în virtutea legilor imanente genetic determinate de macroorganism.

Procesele patogenetice principale ale inflamației sunt:

a) *alterația* – leziunea țesuturilor;

b) eliberarea, activarea sau sinteza de substanțe biologic active promovatoare ale inflamației *(mediatori inflamatori);*

c) reacțiile vasculare – ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vasculară;

d) exsudația – extravazarea lichidului, edemul inflamator;

e) emigrarea celulelor sanguine și infiltrarea organului inflamat cu neutrofile, eozinofile, limfocite, monocite;

f) proliferarea celulelor de origine mezenchimală;

g) *regenerarea.*

Succesiunea stabilă a evoluării acestor procese, predominarea unora din acestea în diferite perioade ale inflamației au permis divizarea procesului inflamator în câteva faze (A.I.Strucov):

1) *faza alterativă* – predomină alterația – leziunile celulare, distrofia, necroza;

2) *faza reacțiilor* vasculare, a dereglărilor reologice, hiperpermeabilității vaselor, exsudării, emigrării leucocitelor;

3) *faza proliferativă* și regenerativă.

O altă periodizare a procesului inflamator în conformitate cu patogenia acestuia se evidențiază:

1) *faza inițială* cu mecanismul declanșator, care corespunde fazei alterative;

2) *faza mediației* chimice, care corespunde fazei reacțiilor microcirculatorii;

3) *faza terminală* mediată predominant de prostaglandine, care corespunde fazei proliferative și regenerative.

15.3.1. Alterația în procesul inflamator. Alterația primară. Alterația secundară

Alterația (leziune, distrucție) este orice modificare persistentă a structurii celulelor și elementelor acelulare ale țesuturilor și organelor însoțite de dereglarea funcțiilor acestora. În procesul inflamator alterația inițială este provocată de acțiunea factorului nociv și se numește *alterație primară.* Ulterior pe parcursul dezvoltării procesului inflamator alterația poate fi și consecință a acțiunii factorilor patogenetici – *alterația secundară.* Suma acestor procese alterative constituie *alterația totală* în procesul inflamator.

Alterația primară reprezintă modificările structurale și dereglările funcționale provocate nemijlocit de factorul nociv în locul acțiunii acestuia.

Alterația primară reprezintă mecanismul de declanșare (trigger) și inițiază debutul inflamației.

Alterația primară poartă mai frecvent caracter localizat, însă la pătrunderea masivă a factorului nociv în mediul intern pot

surveni şi leziuni generalizate (de ex., circulaţia în sânge a tripsinei şi lipazei pancreatice în caz de pancreatită afectează concomitent întreg patul vascular şi mai multe organe).

Alteraţia poate fi localizată la nivel molecular, subcelular, celular, cuprinde atât parenchimul organului (celulele specifice), cât şi stroma – vasele sanguine şi limfatice, structurile nervoase, structurile acelulare (substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv, fibrele elastice, colagenice).

Formele de exprimare a alteraţiei primare pot fi: leziuni celulare, distrofii, necrobioza, necroza, dezorganizarea structurilor intercelulare, dezintegrarea structurilor nervoase, a vaselor sanguine şi limfatice.

Evoluţia procesului inflamator în faza iniţială, declanşatoare depinde de volumul şi caracterul alteraţiei primare produsă de factorul cauzal. În funcţie de specificul factorului etiologic mecanismul de dezvoltare şi caracterul alteraţiei primare este diferit.

1. Factorii mecanici provoacă leziuni mecanice ale elementelor structuralizate ale organismului, dezorganizează structura celulelor, organelor, ţesuturilor, vaselor sanguine şi limfatice, nervilor, ţesutului conjunctiv (celule, fibre şi substanţa intercelulară) cu evoluţia spre distrofie şi necroză.

2. Factorii fizici modifică starea atomilor (ionizarea, formarea de izotopi radioactivi, pierderea sau acapararea de electroni – oxidarea sau reducerea), provoacă polarizarea celulei, disocierea moleculelor, electroliza, formarea de radicali liberi, denaturarea moleculelor complexe; ulterior aceste modificări la nivel atomar şi molecular produc leziuni celulare, distrofii, necroză.

3. Factorii patogeni chimici interacţionează cu substanţele chimice proprii ale organismului prin reacţii de oxidare, reducere, neutralizare, substituţie ş.a., formând substanţe noi, ceea ce

dereglează homeostazia biochimică cu consecinţele respective pentru celulele alterate şi pentru organism.

4. Enzimele proteolitice exogene (sau enzimele digestive proprii pătrunse în mediul intern, de ex., în pancreatită) provoacă inflamaţia prin acţiunea lezantă directă asupra celulelor.

5. Substanţele ce conţin informaţie specifică (antigene heterogene din componenţa microorganismelor) la primul contact cu organismul iniţiază reacţii complexe nespecifice – activaţia complementului pe cale nespecifică alternativă, a sistemului coagulant, fibrinolitic, calicreinic ş.a. Aceleaşi substanţe la contactul repetat cu organismul sensibilizat provoacă inflamaţii alergice. În unele cazuri substanţele proprii ale organismului devin antigene (autoantigene, autoalergene) şi declanşează inflamaţia autoalergică.

6. Factorii patogeni biologici provoacă inflamaţia printr-un mecanism alterativ complex, care depinde de patogenitatea de specie şi agresivitatea (virulenţa) individuală a microorganismului.

Agresivitatea este capacitatea microorganismelor de a se inocula în organism, de a se fixa, multiplica şi de a se propaga. Deoarece majoritatea microorganismelor se referă la heterotrofi (consumă substanţe nutritive sintetizate de alt organism – cel al omului), toate procesele agresivităţii sunt însoţite de disimilarea organismului-gazdă.

Din factorii de agresivitate, prin intermediul cărora microorganismele produc alteraţie, fac parte:

a) enzimele bacteriene, prin intermediul cărora bacteriile scindează substanţele constituente ale macroorganismului până la compuşi asimilabili (hialuronidaza depolimerizează acidul hialuronic până la tetra- şi dimeri, elastaza şi colagenaza dezintegrează fibrele respective, coagulaza şi fibrinolizina scindează fibrina din coagulul sanguin, lecitinaza – fosfolipidele membra-

nei celulare, ADN-aza – acidul dezoxiribonucleic, enzimele proteolitice, lipolitice, glicolitice – substratele respective;

b) agresinele – substanțele, care inhibă reacțiile protective ale gazdei (supresorii celulelor imunocompetente, inhibitorii fagocitozei, antifaginele, care inhibă activitatea bacteriofagilor ș.a.);

c) liganzii nespecifici de pe membrana microorganismului sau fragmentul constant al imunoglobulinelor (Fc) fixate specific pe membrana microorganismului conduce la activizarea complementului pe cale alternativă sau clasică cu toată avalanșa de reacții succesorii și distrucția celulelor prin acțiunea factorilor activi C7-C9 ai complementului; de menționat că complementul activat anihilează nu numai microorganisme, ci poate altera și celulele macroorganismului.

Or, indiferent de mecanismul patogen rezultatul acțiunii factorului etiologic al inflamației este alterarea celulelor parenchimului, a stromei organului – a țesutului conjunctiv (celule, fibre, substanța fundamentală), a structurilor nervoase, a vaselor sanguine și limfatice.

Alterația are diferite forme morfopatologice.

Astfel, alterația celulară se manifestă prin diferite procese tipice: leziuni celulare, diverse forme de distrofie celulară (proteică, lipidică, hidrică), necrobioză (procesul reversibil de murire a celulei), necroză (necrobioza finalizată cu moartea celulei).

Alterația structurilor acelulare se manifestă prin depolimerizarea acidului hialuronic din țesutul conjunctiv, intumescența fibrinoidă și mucoidă, dezorganizarea fibrelor elastice și colagenice.

Alterația microvaselor este exprimată prin dereglarea integrității peretelui vascular, extravazarea lichidului intravascular, diapedeza eritrocitelor, hemoragii, dereglarea metabolismului transcapilar, dereglări microcirculatorii (stază capilară, sludge,

tromboză, limfostază şi coagularea intracapilară a limfei), dereglări reologice ş.a.

Alterația structurilor nervoase (receptori, terminațiuni aferente, fibre nervoase, neuroni intramurali) antrenează dereglări ale integrării nervoase a organismului (paralizia musculaturii netede a organelor şi a vaselor sanguine, dereglări trofice, eliberarea locală a mediatorilor cu efectele respective).

Modificările structurale ale organului conduc şi la dereglări funcționale.

Astfel, denaturarea moleculelor complexe este asociată de pierderea funcțiilor specifice sau, din contra, de activizarea nespecifică (de ex., factorul Haggemann); dezintegrarea organitelor celulare dereglează funcțiile specifice ale acestora (replicarea ADN în nucleu, sinteza de proteine în ribozomi, fosforilarea oxidativă în mitocondrii, transportul selectiv transmembranar şi menținerea homeostaziei intracelulare ş.a.). În consecință are loc dereglarea metabolismului – predominarea proceselor catabolice asupra celor anabolice, acumularea de produşi metabolici intermediari (acid lactic, corpi cetonici, peptide, aminoacizi, amine biogene, cetoacizi, amoniac, acidul arahidonic şi prostaglandine, acizi graşi, produsele de peroxidare a lipidelor). Procesele catabolice se intensifică şi din cauza eliberării din celulele alterate a enzimelor hidrolitice (proteolitice, glicolitice, lipolitice), care scindează proteinele, glucidele şi lipidele proprii. O importanță deosebită are hialuronidaza, care depolimerizează glucozoaminoglicanii substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, ceea ce contribuie la expansia factorului patogen, extinderea alterației şi a focarului inflamator.

Dereglările metabolice conduc la modificări fizico-chimice ale microecologiei tisulare în inflamație, care se manifestă prin H^+-hiperionie (acidoză metabolică), hiperosmie şi hiperonchie,

hiperhidratarea țesuturilor, intumescență celulară, acumularea de ioni de potasiu.

Or, alterația primară este constituită din modificări biochimice, fizico-chimice, structurale și dereglări funcționale survenite drept consecință a acțiunii nemijlocite a factorului etiologic, care a inițiat inflamația.

Alterația secundară

Alterația primară, fiind primul efect al acțiunii factorului etiologic, este și primul factor patogenetic; acesta, în virtutea legilor despre relațiile de cauză și efect, devine cauză a efectelor ulterioare. Astfel, efectele alterației primare se transformă ulterior în cauze de ordinul doi, care rezultă efecte de ordinul doi; ultimele devin cauze de ordinul trei provocând efecte de ordinul trei etc., formând un lanț patogenetic lung și ramificat, care menține evoluția inflamației.

Printre efectele succesive declanșate de alterația primară sunt atât fenomene fiziologice (protective, compensatoare, reparative), cât și patologice. Totalitatea de fenomene patologice distructive declanșate de alterația primară se numește *alterație secundară*. Cauzele și mecanismele patogenetice ale alterației secundare sunt următoarele:

1) modificările fizico-chimice ale microecologiei în focarul inflamator – acidoza intercelulară, hiperconcentrația de ioni de potasiu, hiperosmia și hiperonchia, hiperhidratarea spațiului interstițial – provoacă modificări structurale și dereglări metabolice și funcționale la nivelul celulelor din zona inflamată (intumescența celulelor, distrofia, necrobioza și necroza);

2) neurotransmițătorii eliberați din structurile nervoase alterate (acetilcolina, noradrenalina) rezultă efectele respective vasculo-tisulare – conduc la spasmul vascular, dilatarea paralitică și modificările respective hemodinamice, limfodinamice, histotrofice;

3) produsele metabolismului dereglat şi substanţele cu activitate biologică – polipeptidele formate la acţiunea enzimelor proteolitice, aminele biogene (histamina, serotonina, tiramina) formate prin decarboxilarea aminoacizilor respectivi, peroxizii lipidici, acidul lactic – mediază efecte specifice vasogene;

4) produsele dezintegrării celulare – enzimele proteolitice, lipolitice, glicolitice, enzimele ciclului acizilor tricarbonici – provoacă scindarea substraturilor specifice;

5) dereglările circulaţiei sanguine în focarul inflamator (hiperemia arterială şi venoasă, staza, tromboza) cu consecinţe fiziopatologice – condiţionează dereglările microcirculatorii, reologice, hiperpermeabilitatea vaselor, dereglări metabolice, trofice şi funcţionale.

Efectele alterative secundare se asociază la cele primare constituind alteraţia sumară. De menţionat că deseori alteraţia secundară depăşeşte volumul alteraţiei primare provocate de acţiunea directă a factorului patogen.

15.3.2. Mediatorii inflamaţiei

Deşi diverse în debut, reacţiile inflamatorii provocate de diferiţi factori etiologici evoluează ulterior pe o pistă patogenetică comună pentru toate cazurile. Aceasta se explică prin faptul că inflamaţia se desfăşoară după scenariul genetic caracteristic pentru specia şi individul concret. Astfel, după debutul procesului inflamator factorul etiologic este marginalizat, iar rolul decisiv îl joacă procesele autocatalitice sau reacţiile, care rezultă formarea de *mediatori ai inflamaţiei* – factorii patogenetici principali.

Or, mediatorii inflamaţiei prezintă numitorul comun biochimic al acţiunii diferiţilor factori etiologici, intermediarii dintre cauza inflamaţiei şi patogenia acesteia. Mediatorii inflamaţiei în mare măsură estompează specificul etiologic al inflamaţiei, atribuindu-i coloratură de specie şi individuală.

În conformitate cu legea generală biologică, care stipulează că orice modificăre în sistemul autoreglator este concomitent şi iniţiator al reacţiilor, care vizează restabilirea homeostaziei, alteraţia primară şi secundară în focarul inflamator prezintă totodată şi trigherul, care declanşează reacţii fiziologice *de compensare, protecţie şi reparaţie* orientate spre înlăturarea factorului patogen şi restabilirea homeostaziei structurale şi funcţionale. Mediatorii inflamaţiei reprezintă veriga de legătură dintre alteraţia produsă de factorul patogen şi răspunsul organismului la alteraţie. Anume mediatorii inflamaţiei transformă acţiunile multiple şi diverse ale numeroşilor factori patogeni într-o reacţie universală, stereotipă, – inflamaţia.

Mediatorii inflamaţiei sunt foarte numeroşi şi posedă acţiuni multiple, însă efectele finale ale acestora vizează următoarele obiective biologice strategice:

- protecţia organului de acţiunea factorului nociv prin diminuarea acţiunii patogene şi eliminarea acestuia din organism;
- delimitarea şi izolarea focarului de alteraţie, preîntâmpinarea expansiei şi generalizării;
- restabilirea structurilor alterate.

Aceste funcţii nespecifice sunt efectuate de către celulele de origine mezenchimală, numărul cărora în organele parenchimatoase în condiţii normale este limitat, dar care însă creşte în inflamaţie.

Creşterea numărului de celule mezenchimale în focarul inflamator este asigurată de mai mulţi mediatori cu acţiune specifică, care provoacă:

– hiperemia arterială inflamatoare şi afluxul abundent de sânge (şi respectiv de celule sanguine) spre focarul inflamator;

– facilitarea pasajului celulelor sanguine din patul vascular în interstiţiu prin mărirea permeabilităţii peretelui vaselor din focarul inflamator;

– activizarea pasajului celulelor din patul vascular în interstiţiu de către substanţele chimiotactice formate în focarul inflamator;

– reţinerea în focarul inflamator a celulelor emigrate din sânge asigurată de citokinele care inhibă migraţia;

– stimularea proliferării celulelor emigrate şi a celulelor rezidente a ţesutului conjunctiv;

– stimularea proceselor reparative şi regenerative în focarul inflamator asigurată de citokinele-factori de creştere.

Mediatorii inflamaţiei prezintă atât substanţe active presintetizate şi depozitate în rezervuare celulare, care se elimină imediat după acţiunea factorului nociv, cât şi substanţe neactive, precursorii mediatorilor, care se activizează în momentul acţiunii factorului nociv. De rând cu acestea mai există o categorie de mediatori inflamatori – sisteme enzimatice, care, fiind activizate în momentul acţiunii alterative a factorului nociv, sintetizează *de novo* substanţe biologic active.

Mediatorii inflamaţiei pot fi clasificaţi în funcţie de originea acestora şi mecanismul lor de acţiune.

În funcţie de origine mediatorii se clasifică în mediatori *celulari* proveniţi din diferite celule şi mediatori *plasmatici* proveniţi din plasma sanguină.

Mediatorii celulari sunt substanţe biologic active originare din mastocite, bazofile, leucocite neutrofile şi eozinofile, trombocite.

Imediat după alterarea produsă de factorul flogogen din fibrele nervoase ale sistemului nociceptiv se elimină o serie de neuropeptide (neuromediatori ai inflamaţiei), care exercită un puternic efect vasodilatator şi induc expresia moleculelor de

adeziune pe membrana endoteliocitelor şi leucocitelor, contribuind astfel la marginalizarea şi emigrarea acestora.

Mediatorii originari din *bazofile şi mastocite* sunt histamina, heparina, triptaza, beta-glucozaminidaza, factorii chimiotactici ai neutrofilelor şi eozinofilelor, leucotrienele, prostaglandinele, tromboxanul. Eliberarea mediatorilor din mastocite se produce la leziuni celulare nespecifice (mecanice, fizice, chimice), în reacţiile alergice de tip imediat prin interacţiunea cu IgE, de către factorii C_{3a} şi C_{5a} la activarea complementului, de citokine (IL-1, IL-8).

Histamina este diamina formată la decarboxilarea histidinei, care dilată capilarele, contractă venulele, provocând hiperemie arterială, contractă şi sferizează endoteliocitele, lărgind fisurile intercelulare şi mărind permeabilitatea peretelui vascular, posedă chimiochineză – activaţia spontană nespecifică a locomoţiei leucocitelor şi exercită efect chimiotactic specific pentru neutrofile, eozinofile, monocite, ceea ce duce la emigrarea şi acumularea în focarul inflamator a acestor celule cu formarea de infiltrat celular.

Heparina – mucopolizaharid acid, principalul factor anticoagulant natural cu acţiune directă.

Triptaza – enzima, care activizează pe cale alternativă complementul prin scindarea fragmentului C_3 cu formarea de fragmente C_{3b} şi C_{3a} şi reacţiile ulterioare până la activarea fragmentelor C_7, C_8 şi C_9.

Beta-glucozaminidaza – scindează glucozaminele din substanţa fundamentală acelulara a ţesutului conjunctiv, mărind permeabilitatea matricei intercelulare.

Factorii chimiotactici ai neutrofilelor şi eozinofilelor contribuie la emigrarea leucocitelor polimorfonucleare din patul vascular în focarul inflamator, unde acestea îşi exercită funcţiile lor specifice de fagocitoză şi detoxicare.

În afară de mediatorii celulari enumeraţi, care sunt cu toţii presintetizaţi, depozitaţi în granulele intracelulare şi eliberaţi în formă activă în momentul acţiunii factorului patogen prin exocitoză cu degranularea celulelor, alţi mediatori celulari sunt sintetizaţi de aceleaşi mastocite şi bazofile chiar în momentul stimulării de către factorul patogen sau produsele alteraţiei celulare. Din aceştia fac parte *prostaglandinele, leucotrienele şi interleukinele.*

Mecanismul sintezei acestor substanţe constă în următoarele. O serie de derivaţi ai acizilor graşi polinesaturaţi (în special acidul arahidonic) numiţi eucosanoide sunt prezenţi în membrana celulară în componenţa fosfolipidelor membranare şi prezintă «materia primă» pentru sinteza substanţelor biologic active. Astfel, enzimele lipolitice (fosfolipazele) desprind din glicerofosfolipidele membranare acidul arahidonic, pentru care ulterior sunt posibile două căi de metabolizare: prin acţiunea ciclooxigenazei şi prin acţiunea 5-lipooxigenazei.

Ciclooxigenaza este o enzimă membranară, care formează din acidul arahidonic endoperoxizi instabili PGG_2 şi PGH_2, care, la rândul lor, derivă în compuşi ciclici – prostaglandinele (PGE_2, PGD_2, PGF_2alfa), prostaciclina (PGI_2) şi tromboxanii (TxA şi TxB) (Cifra indica numărul de legături duble ale catenelor laterale.).

Efectul biologic al prostaglandinelor constă în modificarea echilibrului nucleotidelor ciclice intracelulare (mesagerii secunzi) – adenozinmonofosfat ciclic (AMPc) şi guanozinmonofosfat ciclic (GMPc). AMPc inhibă, iar GMPc activizează procesele celulare – proliferarea celulară, producţia limfokinelor, citoliza mediată celular, formarea rozetelor de către limfocitele B, sinteza anticorpilor, acţiunea asupra musculaturii netede, asupra plachetelor, leucocitelor. Astfel, PGE_2, PGD_2, PGF_2-alfa exercită vasodilataţie, PGF_2-alfa şi PGE_2 sunt uterotonice (stimulează

musculatura netedă a uterului), PGE_2 produce bronhodilatare. Sub acțiunea *tromboxansintetazei* se formează tromboxani – TxA_2 şi TxB_2, care stimulează agregarea plachetară, posedă proprietăți chimiotactice şi stimulează fagocitoza, stimulează sinteza ADN, ARN şi a hexozaminei, stimulează fibroblaştii, posedă acțiune vaso- şi bronhoconstrictoare.

Sub acțiunea *prostaciclinsintetazei* are loc sinteza prostaciclinei PGI_2, care posedă efecte vasodilatatoare, permeabilizante, stimulează proliferarea fibroblaştilor, produce hiperalgie, este un antiagregant trombocitar.

Calea lipooxigenazică se efectuează de către *lipooxigenază* – enzima din citosol, care transformă acidul arahidonic în derivați hidroxiperoxizi, din care se formează leucotriene (LT) - LTB_4, LTC_4, LTD_4 etc. Activitatea biologică a leucotrienelor este diversă: astfel LTB_4 posedă chimiotactism pentru leucocitele polimorfonucleare, complexul $LTC_4 + LTD_4$ reprezintă substanța cu acțiune lentă a anafilaxiei (SRS-A – slow-reacting substance of anaphylaxis), care provoacă bronhospasmul în reacțiile pseudoalergice. De menționat că efectul bronhoconstrictor al SRS-A depăşeşte de mii de ori efectul histaminei şi a PGF_2-alfa şi, în plus, este rezistent la antihistaminice.

Interleukinele (IL) fac parte din grupul citokinelor (TNFα – tumor necrosis factor, IL1, IL-6, IL-8) şi sunt sintetizate de mastocite de rând cu alte celule – macrofagi, limfocite T, celule endoteliale. *Interleukina-1*(IL-1) este un pirogen endogen, activizează limfocitele T şi secreția de «limfokine inflamatorii», stimulează producția IL-2 de către T-helperi, activizează neutrofilele, are acțiune procoagulantă, sporeşte afinitatea endoteliului pentru polimorfonucleare (PMN) şi suscită migrarea acestora, activizează creşterea şi diferențierea limfocitelor B, este o mitogenă fibroblastică, activizează osteoclaştii.

Efecte finale ale mediatorilor mastocitari sunt:

– dilatarea arteriolelor, capilarelor şi venulelor cu mărirea debitului sanguin şi debitului leucocitar prin vasele organului inflamat;

– mărirea permeabilităţii peretelui vascular, care facilitează diapedeza transvasculară a leucocitelor;

– chimiochineza şi chimiotactismul, care stimulează locomoţia leucocitelor şi migraţia acestora în focarul inflamator;

– agregarea trombocitelor, hemo- şi limfocoagularea, hemostaza şi limfostaza cu micşorarea efluxului sanguin şi limfatic din focarul inflamator şi minimizarea pericolului diseminării factorului patogen în afara focarului inflamator;

– imobilizarea şi reţinerea leucocitelor emigrate în focarul inflamator, unde acestea efectuează fagocitoza;

– stimularea proliferării celulelor de origine mezenchimală în focarul inflamator.

Mediatorii originari din *leucocitele neutrofile* sunt enzimele lizozomale şi produşii bactericizi formaţi pe căile oxigendependente şi oxigenindependente şi care realizează devitalizarea intracelulară a microbilor .

Din enzimele lizozomale leucocitare fac parte: enzimele glicolitice – glucozaminidaza, galactozidaza, glucozidaza, glucuronidaza, fucozidaza, hialuronidaza, lizozimul, neuraminidaza; enzimele proteolitice – arilamidaza, catepsinele, colagenaza, elastazele, histonazele, enzima chimotripsine-like, renina, activatorul plasminogenului; enzimele lipolitice – lipazele acide, colesterolesteraza, glucocerebrozidaza, fosfolipaza A_1 şi A_2, nucleotidazele (ARN-aza şi ADN-aza); diverse enzime – fosfataza acidă, mieloperoxidaza, peroxidazele, fosfodiesterazele.

Produşii bactericizi *oxigendependenţi* se formează în fagocite la activarea procesului intracelular de reducere a oxigenului molecular de către nicotinamiddinucleotidul şi nicotinamiddinucleotidfosfatul redus – NADH şi NADPH. În urma reacţiei se

formează anionul superoxid (O^{-}_2), peroxidul de hidrogen (H_2O_2), oxigenul singlet ($^1O_2$), radicalul hidroxil (OH^-), halogenații (OCl^-). Aceste produse posedă nu numai activitate bactericidă, ci și acțiune alterativă nespecifică asupra celulelor.

Din produșii bactericizi *oxigenindependenți* o importanță majoră au enzimele lizozomale, proteinele cationice, care alterează membrana celulelor microorganismului, lizozimul (muramidaza), care scindează acidul muraminic din componența mucoproteinelor peretelui celulei microbiene, lactoferina, care asociaza fierul necesar pentru activitatea vitală a microorganismelor, exercitând astfel efect bacteriostatic.

Mediatorii inflamației proveniți din *leucocitele eozinofile* reprezintă atât produsele oxigendependente, comune cu cele ale neutrofilelor, cât și mediatorii specifici. Mediatorii eozinofilici includ:

– proteinele cationice și proteina bazică principală cu acțiune directă antiparazitară;

– peroxidaza (scindează peroxidul de oxigen până la apă și oxigen atomar, iar în prezența halogenilor formează OCl^-);

– histaminaza (efectuează dezaminarea oxidativă a histaminei), arilsulfataza (inactivează leucotrienele);

– fosfolipaza D (inactivează factorul activator al trombocitelor);

– substanța perforina (formează canale în membrana celulară și produce liza celulei microbiene sau parazitare similar cu acțiunea complexului C_5-C_9 al complementului activat);

– receptorii pentru C_{3b}, prin intermediul cărora eozinofilele se fixează de complementul asociat de paraziții pluricelulari, eliberând proteine cationice, proteina bazică principală și perforina, și astfel nimicind parazitul.

Mediatorul principal *trombocitar* este serotonina depozitată și eliberată la agregarea acestora. Serotonina este o monoamină,

care provoacă spasmul arteriolelor şi al musculaturii netede din organele interne, măreşte permeabilitatea vaselor.

Mediatorii *limfocitari* sunt secretaţi de către limfocitele sensibilizate de antigen şi poartă denumirea generică de *limfokine*. Din aceştea fac parte:

– factorul mitogen, care stimulează în mod nespecific proliferarea limfocitelor nesensibilizate de antigen;

– factorul hiperpermeabilităţii peretelui vascular;

– limfocitotoxina, care posedă activitate citotoxică directă;

– factorul chimiotactic, care contribuie la emigrarea limfocitelor din patul vascular în focarul inflamator;

– factorul inhibitor al emigraţiei macrofagilor, care imobilizează macrofagii emigraţi în ţesuturi şi-i fixează în focarul inflamator.

Din mediatorii celulelor *sistemului endocrin difuz* (sistemul APUD) fac parte catecolaminele, serotonina, oligopeptidele (substanţa P, VIP, colecistochinina etc.).

Mediatorii umorali ai inflamaţiei provin din lichidele mediului intern, unde preexistă în formă de predecesori inactivi.

Sistemul complementului. În procesul inflamator complementul poate fi activat pe cale nespecifică alternativă de către microorganism la primul contact cu macroorganismul sau pe cale specifică clasică prin intermediul complexelor imune la contactul repetat cu macroorganismul imunizat. În urma activării complementului se formează substanţe biologic active cu un spectru larg de efecte – vasogene, chimiotactice, activatori de alte celule şi substanţe biologic active.

În procesul activizării sistemului complementului se formează următoarele substanţe biologic active cu rol de mediatori inflamatori:

– C_{1q} – se leagă de IgG şi IgM în reacţiile imune, participând la activarea specifică a complementului pe cale clasică;

– C_2 – kinina C_2 creşte permeabilitatea vasculară şi produce edem;

– C_{3a}, C_{5a} – anafilatoxine, degranulează mastocitele, eliberează histamina şi enzimele lizozomale din mastocite, produce contracţie musculară, creşte permeabilitatea vaselor, opsonizează bacteriile,;

– C_{3b} – amplifică prin feed-back pozitiv activarea complementului pe cale alternativă nespecifică, posedă citotoxicitate dependentă de anticorpi, provoacă aderenţa imună, opsonizarea microorganismelor, ceea ce facilitează fagocitoza de către macrofagele, care au pe membrana lor receptori pentru C_3, stimulează producţia limfokinelor de către limfocitele B;

– C_{3b} – stabilizează properdina;

– C_{4a} – anafilatoxină slabă;

– C_{4b} – provoacă aderenţa imună şi declanşează fagocitoza;

– C_{5b} – opsonizează fungii, iniţiază distrugerea membranelor celulelor parazitare;

– C_6 – iniţiază coagularea sângelui;

– $C_{5\text{-}C8}$ – fragmentele $C_{5\text{-}C8}$ activate polimerizează fragmentul C_9 cu formarea complexului de atac al membranei – structuri tubulare, care se inserează în membrana celulei-ţintă formând pori transmembranari permeabili pentru ioni şi apă cu citoliza osmotică.

O importanţă deosebită are reacţia de activare a complementului pe cale clasică în reacţiile autoalergice (inflamaţie autoalergică), în lupusul eritematos sistemic, glomerulonefrită cronică cu depunerea complexelor imune în membrana bazală a glomerulului renal, în boala serului, în imunovasculite şi alte boli alergice de tip citotoxic.

Factorul de contact Hageman (factorul XII al sistemului hemocoagulant) se activează la contactul acestuia cu orice suprafață necongruentă – cu colagenul denudat, membrana bazală, complexele imune. Factorul Hageman activat provoacă, la rândul său, trei efecte importante – activizează sistemul hemocoagulant, sistemul fibrinolitic şi sistemul kininogenetic.

Activarea sistemului hemocoagulant rezultă în finală formarea de trombină, fibrină şi coagularea sângelui.

Sistemul fibrinolitic în plasma sanguină este reprezentat prin precursorul plasminei – plasminogena, care poate fi activată de streptokinaza bacterială, urockinaza sintetizată de rinichi, tripsina plasmatică, trombină. În mod fiziologic activator al fibrinolizei este factorul Hageman format în focarul inflamator.

Rezultatul activării sistemului fibrinolitic este depolimerizarea fibrinei şi dezintegrarea trombului. Sistemul kininelor plasmatice include substanțe cu masa moleculară mică (kinine), principală fiind bradikinina. Există doua sisteme de kininogeneză – I şi II. Primul sistem este reprezentat prin kininogenul plasmatic I (alfa-globulina plasmatică). Factorul Hageman activ transformă prekalicreina plasmei în calicreină, iar aceasta din urmă transformă bradikininogena în bradikinină. Al doilea sistem de kininogeneză este reprezentat prin kininogenul II feric, activarea căruia de către factorul Hageman activ formează bradikinina prin sistemul plasminogen – plasmină. Bradikinina formată în focarul inflamator dilată vasele sanguine, accelerează hemodinamica şi debitul sanguin, provoacă senzația de durere (probabil, prin intermediul serotoninei), contractă musculatura netedă a organelor interne, provoacă hipotensiune arterială sistemică, accelerează respiratia externă. Kininogeneza mai poate fi inițiată şi de bacterii, de traumatizarea țesuturilor, de asemenea în pancreatita cu hipertripsinemie, în stadiile tardive ale inflamației.

Or, în urma acțiunii factorului flogogen în țesutul alterat are loc eliberarea, sinteza și activizarea mediatorilor inflamatori, care declanșează procesele ulterioare din focarul inflamator: reacțiile vasculare, reacțiile celulare mezenchimale, regenerarea.

15.3.3. Reacțiile vasculare în procesul inflamator

Sub acțiunea mediatorilor enumerați mai sus în focarul inflamator se dezvoltă succesiv o serie de reacții vasculare, care se succedă unele pe altele, cu o manifestare maximă în anumite perioade ale procesului inflamator. De la reacțiile vasculare derivă alte multiple fenomene inflamatorii cu semnificație protectivă și reparativă, dar și cu acțiune alterativă.

Din reacțiile vasculare inflamatorii și fenomenele asociate fac parte: ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vaselor, exsudația, agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboza, limfostaza, diapedeza și emigrarea leucocitelor.

Ischemia prezintă o reacție vasculară de scurtă durată (uneori lipsește), care apare imediat după acțiunea factorului flogogen și este consecință a acțiunii directe a factorului nociv sau a eliberării mediatorilor vasoconstrictori (noradrenalina) din structurile nervoase distruse. Din cauza duratei scurte nu are importanță esențială pentru evoluția inflamației.

Hiperemia arterială se instalează imediat în urma ischemiei, este limitată de arealul țesutului inflamat și are importanță crucială în geneza reacțiilor vasculare și tisulare ulterioare. Hiperemia arterială inflamatoare este cauzată de mediatorii inflamației (histamina, anafilatoxinele – C_{3a}, C_{4a}, C_{5a}, bradikinina, serotonina, prostaglandina PGE_2).

Manifestările caracteristice pentru hiperemia arterială inflamatorie, similare cu cele din alte forme de hiperemie arterială, constă în umplerea excesivă cu sânge a arteriolelor, capilarelor

şi venulelor ţesutului inflamat, mărirea debitului sanguin prin ţesut, efectele metabolice asociate (oxigenarea abundentă, intensificarea metabolismului). Exteriorizarea este de asemenea analoagă cu orice hiperemie arterială: roşeaţa, creşterea temperaturii locale, creşterea în volum a ţesutului.

Importanţa biologică a hiperemiei arteriale inflamatoare este preponderent benefică. Debitul sanguin crescut asigură ţesutului inflamat condiţii optime trofice, ceea ce măreşte rezistenţa la acţiunea factorului patogen şi creează premise pentru procesele reparative. Un alt efect benefic al hiperemiei arteriale este afluxul abundent şi acumularea în vasele ţesutului inflamat a leucocitelor sanguine, care ulterior vor rezulta eliberarea de mediatori ai inflamaţiei, fagocitoza, infiltraţia celulară, proliferarea şi regenerarea. De rând cu efectele favorabile, hiperemia arterială poate avea şi consecinţe nefavorabile, exprimate prin hemoragii din vasele dilatate, răspândirea din focarul inflamator în organism a substanţelor biologic active şi toxice cu efecte generalizate, diseminarea germenului patogen şi apariţia focarelor inflamatoare secundare.

Specificul hiperemiei arteriale inflamatoare, comparativ cu alte forme neinflamatorii, este caracterul paralitic (vasele nu reacţionează la stimulenţii vasoconstrictori) şi persistent (din cauza formării incontinue a mediatorilor vasele sunt menţinute permanent în stare de dilatare). Areactivitatea vaselor sanguine la stimulii vasoconstrictori se mai explică şi prin acidoza tisulară şi excesul de potasiu. A treia particularitate constă în faptul că hiperemia arterială inflamatorie este însoţită de mărirea rezistenţei fluxului sanguin şi de hiperpermeabilitatea peretelui vascular.

Creşterea rezistenţei în vasele focarului inflamator se explică prin hemoconcentraţie şi mărirea vâscozităţii sângelui din cauza extravazării lichidului intravascular (exsudarea), prin dereglarea microcirculaţiei cauzate de adeziunea şi agregarea celu-

lelor sanguine, prin dereglări reologice, tromboză, tumefierea şi incongruenţa endoteliului cu îngustarea lumenului vascular, creşterea presiunii mecanice în ţesut consecutiv edemului cu compresia vaselor sanguine (capilare, venule). Toţi factorii enumeraţi conduc la încetinirea progresivă a vitezei hemocirculaţiei încă la etapa hiperemiei arteriale.

Hiperpermeabilitatea vaselor modulului microcirculator (arteriole, capilare, venule) este o trăsătură specifică pentru hiperemia arterială inflamatoare şi persistă de la început şi până la rezoluţia procesului. Cauza acestui fenomen este acţiunea mediatorilor inflamatori, iar mecanismul constă în activizarea aparatului contractil al endoteliocitelor, contracţia şi sferizarea acestora, lărgirea fisurilor interendoteliale cu filtraţia abundentă a lichidului intravascular şi a substanţelor macromoleculare şi transportul lichidului intravascular în interstiţiu prin pinocitoză şi veziculaţie. De menţionat că pe parcursul inflamaţiei membrana bazală a peretelui vascular îşi păstrează integritatea.

Or, reacţia endoteliocitelor are efect triplu: hiperpermeabilitatea şi extravazarea lichidului prin spaţiile intercelulare, extravazarea lichidului prin transport transendotelial (pinocitoza şi veziculaţia) şi încetinirea fluxului sanguin. Reacţiile endoteliului persistă pe tot parcursul procesului inflamator.

Importanţa hiperemiei arteriale inflamatoare constă în hiperperfuzia organului inflamat, aportul abundent de substanţe nutritive şi oxigen cu eliminarea concomitentă a cataboliţilor şi produselor de dezintegrare celulară şi activitate vitală microbiană. O importanţă deosebită constituie afluxul abundent cu sânge al leucocitelor, care ulterior vor emigra în focarul inflamator.

Hiperemia venoasă inflamatoare rezultă din evoluţia hiperemiei arteriale. O atare transformare are mai multe cauze:

– factorii endoteliali – sferizarea endoteliocitelor şi îngustarea lumenului vaselor, incongruenţa endoteliului, micşorarea

sarcinii negative a endoteliului, ceea ce contribuie la alipirea de acesta a celulelor sanguine;

– factorii plasmatici, care rezultă din extravazarea lichidului – hemoconcentrația și mărirea indicelui hematocritic, mărirea vâscozității sângelui și a rezistentei hemocirculației;

– factorii reologici – la acțiunea mediatorilor inflamației (tromboxanii) are loc agregarea trombocitelor și eritrocitelor, coagularea sângelui și tromboza (factorul Hageman activ);

– factorii extravasculari – edematierea țesutului ca rezultat al extravazării duce la compresia vaselor sanguine și limfatice, ceea ce provoacă hemostaza și limfostaza.

Manifestările hiperemiei venoase sunt îngreunarea refluxului sângelui, supraumplerea cu sânge a venulelor, încetinirea fluxului sanguin, hipoxia, reducerea proceselor oxidative și intensificarea celor anaerobe, hipotroficitatea, reducerea potențialului protectiv și reparativ al țesutului, hipercapnia, acidoza metabolică, edemul.

Prestaza și *staza* sanguină sunt rezultatul evoluției hiperemiei venoase și au patogenie mixtă – staza venoasă și staza capilară. La etapa de prestază se observă mișcări pulsatile și pendulare ale sângelui în capilare, iar în stază – oprirea hemocirculației în capilare, postcapilare și venule. Staza, care persistă mult timp, rezultă agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboza, microhemoragii, dereglări metabolice hipoxice, leziuni celulare hipoxice și acidotice, distrofii și necroză.

Importanța biologică a hiperemiei venoase, prestazei și stazei constă în crearea condițiilor necesare pentru ieșirea din vas și acumularea în focarul inflamator a substanțelor biologic active și a celulelor sanguine. Concomitent cu aceasta, staza sanguină și limfostaza reduc drenajul pe cale hematogenă și astfel izolează focarul inflamator, preîntâmpinând generalizarea procesului inflamator.

Consecinţele negative constau în deteriorarea troficei tisulare şi extinderea şi aprofundarea alteraţiei secundare.

Agregarea intravasculară a celulelor sanguine este iniţiată de tromboxanele, care contribuie la agregarea trombocitelor, de modificările fizico-chimice ale trombocitelor şi eritrocitelor (alipirea moleculelor de proteine la membranele celulare, de micşorarea sarcinii negative sau inversarea sarcinii celulelor condiţionată de micşorarea raportului albumine/globuline în plasma sanguină), de concentraţia sângelui, încetinirea hemodinamicii. În consecinţă deteriorarea capacităţilor reologice ale sângelui dereglează şi mai mult circulaţia sanguină.

Tromboza intravasculară este favorizată de agregarea intravasculară a eritrocitelor şi iniţiată nemijlocit de agregarea trombocitelor şi activarea factorului Hageman sau de activarea complementului. Consecinţele trombozei sunt dereglările ireversibile ale circulaţiei (staza) cu efecte metabolice şi trofice, care ajung până la necroza ţesutului alimentat de vasul obturat.

Limfostaza este condiţionată de compresia mecanică a vaselor limfatice, de blocul drenajului limfei şi de coagularea limfei – proces identic cu coagularea sângelui. La fel ca şi hemostaza, limfostaza pe lângă efectele negative are şi o importanţă biologică pozitivă – blocul drenajului limfatic din ţesutul inflamat împiedică diseminarea germenului patogen din focarul inflamator în tot organismul.

Efectele finale ale reacţiilor vasculare sunt acumularea în focarul inflamator al celulelor de origine mezenchimală cu funcţie protectivă, trofică şi reparativă, localizarea procesului inflamator şi reducerea riscului diseminării factorului patogen.

15.3.4. Exsudația în focarul inflamator

Exsudația (edemul inflamator) reprezintă extravazarea lichidului intravascular în spațiile interstițiale sau în cavitățile seroase.

Factorii exsudației sunt multipli:

1) mărirea presiunii hidrostatice a sângelui în capilare, postcapilare şi venule ca rezultat al hiperemiei venoase şi stazei, ceea ce conduce la intensificarea procesului de filtrație în sectorul proximal al vaselor metabolice şi concomitent împiedică resorbția (intravazarea) lichidului interstițial în sectorul distal microcirculator; în condiții de limfostază rezultatul final este retenția excesului de lichid în interstițiu (edemul);

2) hiperpermeabilitatea peretelui vascular, care rezultă pasajul pasiv şi transportul transendotelial al lichidului prin pinocitoză şi veziculație, ieşirea din vas a substanțelor macromoleculare şi transportul paralel al apei;

3) hiperonchia în spațiul interstițial creată de proteinele extravazate şi de fragmentarea substanțelor polimere;

4) hiperosmia în spațiul interstițial condiționată de creşterea concentrației substanțelor micromoleculare în lichidul interstițial;

5) mărirea capacităților hidrofile ale coloizilor intercelulari (în special a glucozoaminoglicanilor) ca rezultat al acidozei tisulare, ceea ce rezultă acumularea excesivă de apă.

Compoziția exsudatului depinde de specificul factorului flogogen şi de gradul de alterare al peretelui vascular. Astfel şi în normă în vasele metabolice are loc filtrația lichidului intravascular (extravazarea) şi resorbția lichidului interstițial (intravazarea); de menționat că aceste două procese se desfăşoară cu o mică predominare a filtrației față de resorbție, diferența de volum constituind limfa, ce se scurge prin vasele limfatice. În hiperemia venoasă simplă (neinflamatoare) are loc doar o predominare

considerabilă a filtrației față de reabsorbție – *transsudarea*, fără de alterarea esențială a vaselor, din care cauză şi compoziția transsudatului rămâne aproape aceeaşi, ca şi a lichidului interstițial format în condiții obişnuite.

În hiperemia inflamatoare compoziția extravazatului numit *exsudat* diferă de cea a transsudatului:

– conține mai mult de 2% proteine, acestea fiind cu masa moleculară mare (globuline, fibrinogen);

– conține celule (eritrocite, trombocite, leucocite);

– în caz de inflamație infecțioasă exsudatul este septic – conține germenul patogen şi produşii vitali ai acestuia (toxine, enzime, antigene).

În funcție de compoziția exsudatului deosebim câteva forme: exsudat seros, fibrinos, hemoragic, purulent, putrid.

Exsudatul seros conține până la 3% proteine cu masa moleculară mică (predominant albumine), puține leucocite neutrofile, ceea ce determină şi proprietățile fizice ale acestui exsudat – vâscozitatea mică (consistență apoasă), fluid (se scurge uşor), aproape transparent. Se întâlneşte frecvent la inflamația foițelor seroase (de ex., peritonită, pericardită, pleurită), de unde şi denumirea de exsudat seros.

Exsudatul fibrinos conține proteine cu masa moleculară mare (globuline) şi fibrinogen, ultimul fiind transformat în fibrină, ceea ce provoacă coagularea exsudatului, are consistența gelatinoasă, se fixează pe structurile tisulare, împiedică drenajul (de ex., în pericardita fibrinoasă adezivă).

Exsudatul hemoragic se formează la mărirea exagerată a permeabilității vaselor, conține eritrocite ieşite din vase prin diapedeză, care atribuie exsudatului aspectul caracteristic.

Exsudatul purulent conține un număr mare de leucocite neutrofile moarte şi degenerate, care au efectuat fagocitoza (corpusculi purulenți), un număr mare de microorganisme moarte şi

vii, produsele activității vitale a acestora (endo- şi exotoxine, antigene), produsele descompunerii țesuturilor proprii alterate (enzime lizozomale, ioni de potasiu, hidrogen) ş.a.

Importanța biologică a exsudatului nu este univocă: pe de o parte exsudatul conține mediatori inflamatori, care întreţin inflamația, factori protectivi specifici şi nespecifici (anticorpi, fagociți, limfocite sensibilizate, complement, lizozim), iar pe de altă parte exsudatul conține enzime proteolitice, fragmente de complement activat, factorul Hageman, care provoacă alterația secundară a țesuturilor.

15.3.5. Emigrarea leucocitelor în focarul inflamator. Fagocitoza

Emigrarea leucocitelor reprezintă ieşirea acestora din patul vascular în spațiul interstițial. Acest fenomen nu este specific doar pentru inflamație, ci reprezintă un proces fiziologic de recirculație a leucocitelor întru realizarea funcțiilor lor protective pe traseul următor: **lumenul vaselor sanguine ⇒ interstițiul ⇒ limfa şi ganglionii limfatici ⇒ vasele sanguine**. Particularitatea esențială a inflamației este faptul că celulele emigrate sunt reținute în interstițiul țesutului inflamat, acumulându-se aici în număr considerabil, unde îşi exercită funcțiile lor specifice. Or, în inflamație are loc nu numai emigrarea leucocitelor, ci şi fixarea în interstițiu şi activizarea lor. Aceste reacții sunt realizate prin diferite mecanisme specifice.

Chimiotactismul (*chemei* – chimie, *taxis* – tropism) este forța motrică, care suscită emigrarea leucocitelor sanguine şi deplasarea acestora în focarul inflamator. Cauza accelerării şi intensificării procesului de emigrare a leucocitelor din patul vascular în interstițiu sunt mediatorii din focarul inflamator – substanțele chimiotactice de origine celulară, umorală şi microbiană.

Din substanțele chimiotactice celulare fac parte: factorul chimiotactic al neutrofilelor şi factorul chimiotactic al eozinofilelor eliberați de mastocite, histamina, enzimele lizozomale, limfokinele, glicogenul eliberat de neutrofile, prostaglandinele, tromboxanele, leucotrienele, proteinele cationice, citokinele (factorul necrozogen tumoral, interleukinele).

Din substanțele chimiotactice umorale fac parte fragmentele complementului activat C_{3a}, C_{4a}, C_{5a}, plasmina, fibrinopeptizii D şi E, fibrina.

Substanțele chimiotaxice bacteriene sunt endotoxinele bacteriene, glucidele, glicolipopeptidele, nucleoproteinele, polipeptidele, aminoacizii.

Cel mai bine studiat este procesul de emigrare a leucocitelor neutrofile, care decurge în câteva etape consecutive.

Emigrarea leucocitelor începe cu *marginația* – din stratul axial al torentului sanguin intravascular neutrofilele se deplasează spre peretele vascular, ocupând poziția marginală, parietală.

Celulele marginalizate aderă la endoteliul vascular datorită modificării proprietăților colante ale endoteliului prin expresia pe suprafața membranei endoteliocitelor a moleculelor adezive (P- şi E-selectine şi ICAM – intercell adhesion molecule), hiperproducția de ciment intercelular, depunerea pe endoteliu a unui strat colant de fibrină, modificarea mucopolizaharidelor din peretele vascular, diminuarea electronegativității peretelui vascular din cauza epuizării heparinei mastocitare, expresia moleculelor de adeziune cu creşterea adezivității neutrofilelor. Aderarea se efectuează prin punțile de calciu.

Leucocitele aderate interacționează cu endoteliul şi formează pseudopodii, cu care se infiltrează în fisurile interendoteliale formate anterior prin sfericizarea endoteliocitelor, ajungând astfel până la membrana bazală.

Mecanismul de penetrare a membranei bazale constă în secreția de către leucocite a enzimelor (hialuronidaza, colagenaza, elastaza), care transformă substanța fundamentală din gel în stare de soluție coloidală, degradează colagenul şi fibrele elastice, formând breşe, prin care traversează membrana bazală.

Tumefierea şi «lichefierea» endoteliului inițiate de leucocite contribuie şi la ieşirea altor celule sanguine, de ex., a eritrocitelor.

Leucocitul ieşit din vas în spațiul interstițial se deplasează activ în centrul focarului sub acțiunea substanțelor chimiochinetice şi chimiotactice.

În procesul inflamator se observă o anumită succesivitate în emigrarea leucocitelor: granulocitele – monocitele – limfocitele. Emigrarea leucocitelor reprezintă un proces selectiv, dependentă de natura şi concentrația chimioatractanților în focarul inflamator şi de gradul de expresie pe membrana leucocitelor a receptorilor pentru chimioatractanții respectivi. Din această cauză compoziția celulară a exsudatului nu este aceeaşi în toate cazurile, fiind în relație cu factorul patogen şi caracterul inflamației. Astfel, în inflamația provocată de coci emigrează preponderent neutrofilele, rezultând formarea puroiului (de ex., în inflamație purulentă provocată de cocii piogeni). Invaziile parazitare se caracterizează prin emigrarea preponderentă a eozinofilelor, care realizează imunitatea nespecifică antiparazitară. În infecțiile cronice provocate de germeni patogeni, care conțin antigene timus dependente şi care se pot multiplica în interiorul macrofagilor, emigrează predominant limfocitele şi monocitele – efectori ai reacției imune celulare (de ex., în tuberculoză, bruceloză, lepră ş.a.).

Leucocitele emigrate în focarul inflamator efectuează aici protecția nespecifică, fagocitoza, reacții imune specifice.

Fagocitoza reprezintă procesul de înglobare şi digerare intracelulară a particulelor străine. Ea este efectuată de două clase de leucocite – leucocitele polimorfonucleare (neutrofilele, care fagocitează microorganisme) şi eozinofilele, care fagocitează complecşii antigen-anticorp), numite de asemenea microfagi şi de leucocitele mononucleare (macrofagii), care fagocitează bacterii şi protozoare apte să supravieţuiască în macrofagi.

La primul contact cu un microorganism are loc *fagocitoza naturală*, nespecifică prin interacţiunea antigenelor de pe suprafaţa microorganismului cu receptorii de pe membrana fagocitului, ceea ce şi iniţiază înglobarea germenului patogen. Paralel cu digerarea intracelulară a antigenelor heterogene are loc declanşarea reacţiilor imune specifice contra agentului infecţios – reacţii imune de tip umoral (sinteza de anticorpi specifici) sau de tip celular (sensibilizarea limfocitelor).

La pătrunderea repetată a aceluiaşi microorganism în macroorganismul, care posedă deja imunitate umorală specifică microorganismul fixează pe membrana sa anticorpii specifici (de ex., IgG), dar concomitent şi complementul, care este în acelaşi timp activat cu formarea factorului activ C_{3b}. Acest proces este denumit opsonizare. Complexul format din microorganism + anticorp+C_{3b} se asociază de receptorii pentru Fc şi C_{3b} al macrofagilor şi este fagocitat de aceştia.

Procesul fagocitozei parcurge câteva stadii fiecare cu mecanisme specifice şi nespecifice: apropierea, adghezia, înglobarea, digerarea intracelulară şi exocitoza (extruzia reziduurilor nedigerate).

Apropierea fagocitului de obiectul fagocitozei se efectuează prin chimiochineza nespecifică şi chimiotactismul specific (factorii chimiotactici ai neutrofilelor şi eozinofilelor, complementul activat, histamină, endotoxine). Acţiunea specifică a substanţelor chimiotactice constă în micşorarea tensiunii superficiale a

porțiunii de membrană a fagocitului, orientate spre microorganism (unde concentrația factorilor chimiotactici este mai mare), activarea actinei miozinei din citoplasma fagocitului, ceea ce inițiaza deplasarea activă a acestuia.

Adghezia (alipirea) microorganismului de membrana fagocitului se efectuează fie în baza mecanismelor nespecifice (surplusul de ioni pozitivi în focarul inflamator, mărirea hidrofiliei coloizilor tisulari), fie în baza mecanismelor specifice (interacțiunea dintre microorganismul opsonizat de anticorpi specifici şi complementul activat cu receptorii respectivi de pe membrana fagocitului).

Adghezia activează membrana fagocitului, iar ulterior şi sistemul actin-miozinic, ceea ce induce formarea de pseudopodii; interacțiunea consecutivă a receptorilor de pe membrana fagocitului cu microorganismul conduce la învelirea acestuia cu un fragment de membrană şi înglobarea în citoplasma fagocitului, formând fagosomul – corpul fagocitat învăluit de un fragment de membrană a fagocitului. În interiorul citoplasmei fagocitului fagosomul se contopeşte cu granulele intracelulare ale fagocitului, formând o structură noua – fagolizozomul. În interiorul fagolizozomului germenele patogen este devitalizat şi anihilat prin mecanisme oxigendependente (O^-_2, $^1O_2$, OH^-, Cl^-, OCl^-) sau oxigenindependente (proteinele cationice, acidoza, lizozimul enzimele proteolitice). În finala acestei etape reziduurile indegradabile ale microorganismului sunt exocitate.

În infecțiile cronice specifice (de ex., tuberculoză) inflamația capătă un caracter imun şi este însoțită de proliferarea structurilor mezenchimale cu formarea granulomului, care are o evoluție îndelungată recidivantă. În aceste forme de inflamație în focarul inflamator emigrează şi se acumulează macrofagele, care efectuează fagocitoza şi limfocitele T. Limfocitele T exercită acțiune dublă. La primul contact exercită acțiune directă citoto-

xică asupra microorganismului (sau asupra macrofagelor, care au înglobat microorganisme) prin intermediul limfotoxinelor şi enzimelor lizozomale. La contactul repetat cu acelaşi microorganism limfocitele T sensibilizate asigură reacţii protective specifice – imunitate celulară. Aceeaşi compoziţie celulară cu predominarea limfocitelor are şi exsudatul în inflamaţia alergică.

În inflamaţiile provocate de paraziţi de dimensiuni mari, care nu pot fi fagocitaţi, însă care pot asocia şi activa în mod nespecific complementul cu formarea fragmentului activ C_{3b} (opsonizarea parazitului) emigrează eozinofilele, care au pe membrana lor receptori pentru fragmentul C_{3b} al complementului şi astfel se fixează de suprafaţa parazitului opsonizat. În consecinţă eozinofilele distrug parazitul prin intermediul proteinelor cationice, a perforinei – o proteină asemănătoare cu perforina kilerilor naturali (NK) şi cu fragmentul C_9 al complementului, sau prin mecanisme oxigendependente.

15.4. Proliferarea şi regenerarea în focarul inflamator

Etapa a treia a procesului inflamator include proliferarea şi restabilirea integrităţii structurilor inflamate prin regenerare. Proliferarea reprezintă multiplicarea şi acumularea în focarul inflamator a celulelor de origine mezenchimală. Proliferarea se efectuează din câteva surse celulare. Una din sursele celulare sunt celulele stem hematopoietice, care emigrează din sânge şi care dau naştere la un număr mare de monocite, ce fagocitează nu numai microorganismele, ci şi celulele proprii moarte. La celulele provenite din diferenţierea şi proliferarea celulelor stem se asociază şi cele emigrate din patul vascular – monocite, limfocitele T şi B, plasmocitele. Concomitent în focarul inflamator proliferează şi fibroblaştii locali, celulele cambiale epiteliale. Fibroblaştii în focarul inflamator sintetizează glucozaminoglicanii din componenţa substanţei fundamentale, formează fibrele ţesutului

conjunctiv (colagenice şi elastice) iar mai apoi se maturizează până la fibrocite – astfel se formează ţesutul conjunctiv.

Reglarea proliferării se efectuează de către substanţe specifice numite keiloni (glicoproteide cu M.m. = 40.000, care sunt sintetizate de celulele epiteliale mature). Funcţia keilonilor constă în inhibiţia mitozei celulare. Funcţionarea sistemului reglator cu keiloni se efectuează prin mecanismul de autoreglare cu feedback negativ. În cazul, în care alteraţia micşorează numărul de celule mature în focarul inflamator (deficitul de structură), se micşorează respectiv şi cantitatea de keiloni sintetizaţi de acestea, ceea ce deblochează mitoza celulară şi astfel este iniţiată proliferarea inflamatorie. Pe măsură ce în urma mitozei creşte numărul de celule, proporţional creşte şi concentraţia keilonilor sintetizaţi de acestea. La restabilirea populaţiei normale de celule (homeostazia structurală) keilonii inactivează enzimele participante la reduplicaţia ADN şi mitoza se inhibă.

Regenerarea este procesul de restabilire a integrităţii structurilor alterate în focarul inflamator (regenerarea) şi se găseşte în dependenţă directă de volumul distrucţiilor şi de capacităţile regenerative ale organului inflamat. În funcţie de aceste condiţii restabilirea poate fi completă sau incompletă.

În organele cu potenţial regenerativ mare are loc restabilirea completă a tuturor structurilor alterate ale organului (atât specifice cât şi nespecifice) – *regenerarea completă, restituţia.*

În organele cu potenţial regenerativ redus în combinaţie cu volumul mare al distrucţiei este imposibilă restabilirea completă a structurilor alterate cu ţesut specific, din care cauză defectul de structură este acoperit cu ţesut nespecific conjunctiv. O astfel de regenerare se numeşte regenerare incompletă, *substituţie, scleroza re.*

15.5. Interrelațiile dintre reacția inflamatoare și reactivitatea organismului

Deși procesul inflamator este localizat în anumite organe, evoluția și intensitatea lui depinde nu numai de proprietățile factorului patogen, de volumul și caracterul alterației, ci și de *reactivitatea organismului*. Reactivitatea generală a organismului și, indirect, intensitatea procesului inflamator sunt modulate de mai multe sisteme ale organismului, dar în primul rând de sistemul nervos central și de hormonii glandelor endocrine. Influențele asupra procesului inflamator sunt stimulatoare (proinflamatoare) și inhibitoare (antiinflamatoare). Modulatori viguroși ai inflamației, care pot amplifica sau atenua reacția inflamatorie, sunt neurotransmițătorii, hormonii glandelor endocrine, sistemul imun, țesutul conjunctiv, particularitățile metabolismului ș.a. Acești factori determină caracterul cantitativ al inflamației.

Din influențele endocrine vom menționa hormonii tiroidieni și mineralocorticoizii (hormoni proinflamatori), insulina și glucocorticoizii (hormoni antiinflamatori).

Factorii nervoși și endocrini influențează reacțiile procesului inflamator – reacțiile vasculare, exsudația, emigrarea, proliferarea, regenerarea.

Din structurile nervoase cu influență certă asupra procesului inflamator face parte sistemul nervos vegetativ. Astfel, efectele vegetative asupra structurilor tisulare și vasculare se răsfrâng și asupra procesului inflamator (de ex., efectele vasoconstrictoare simpatice atenuează și reacțiile vasculare în focarul inflamator). Efectorii finali ai inflamației, care formează răspunsul organismului, sunt microvasele, leucocitele, structurile mezenchimale, țesuturile specifice susceptibile la acțiunea mediatorilor. Spectrul și intensitatea acestui răspuns va depinde atât de proprietățile mediatorilor inflamației, cât și de reactivitatea de specie și cea individuală (de rasă, sex, vârstă ș.a.).

Influenţele endocrine asupra procesului inflamator poartă caracter proinflamator (de ex., mineralocorticoizii) sau antiinflamator (de ex., glucocorticoizii).

Reacţia inflamatorie *adecvată* corespunde factorului etiologic atât calitativ, cât şi cantitativ. Astfel, intensitatea reacţiei inflamatoare corespunde forţei cauzei provocatoare şi volumului leziunilor produse de acesta. Totodată ea este funcţie a reactivităţii de specie şi individuale, a particularităţilor morfofiziologice ale organului, în care se dezvoltă inflamaţia.

Reacţia inflamatoare adecvată posedă un caracter protectiv optim, care de rând cu alteraţia inevitabilă, conţine şi reacţii fiziologice, menite să elimine din organism factorul patogen, să restabilească integritatea structurilor lezate şi homeostazia funcţională dereglată. Pe parcursul evoluţiei au supravieţuit organismele capabile să răspundă la agresie printr-o reacţie inflamatorie adecvată factorului patogen, suficientă pentru anihilarea acestuia şi restabilirea homeostaziei. O atare reacţie inflamatorie, care corespunde factorului patogen calitativ şi cantitativ, se numeşte *inflamaţie normoergică*; cu anumite particularităţi individuale neesenţiale (de vârstă, sex, ereditate, constituţie ş.a.) ea este caracteristică pentru majoritatea reprezentanţilor speciei biologice.

Reacţia inflamatorie *neadecvată* factorului etiologic se manifestă cantitativ fie prin insuficienţa (sau absenţa) reacţiilor inflamatorii la acţiunea factorilor nocivi, fie prin caracterul lor excesiv, care depăşeşte forţa excitantului şi volumul leziunilor.

Reacţia inflamatorie inferioară intensităţii acţiunii agresive a factorului patogen şi a volumului distrucţiilor se numeşte *hipoergică*. Ea decurge lent, îndelungat, deseori trece în formă cronică, cu predominarea alteraţiei, cu tendinţă spre generalizare (diseminare, septicemie), este insuficientă pentru a confrunta agresia şi pentru a restabili homeostazia structurală.

Reacția inflamatorie exagerat de intensivă (exacerbată) se numește *reacție hiperergică*. Ea se întâlnește în hipersensibilitate (alergie) și se evidențiază prin caracterul excesiv de intens al tuturor reacțiilor inflamatorii (alterație, reacții vasculare, exsudație), care depășesc măsura rezonabilă de protecție și sunt ele singure cauză a alterației secundare masive, ceea ce are consecințe nefaste, uneori fatale, pentru organism.

Sarcina medicinei practice vis-a-vis de procesul inflamator neadecvat este ajustarea acestuia până la forma adecvată (normoergică) prin stimularea procesului inflamator în caz de hipoergie și atenuarea acestuia în caz de hiperergie. În aceste scopuri au fost elaborate remedii atât proinflamatoare, cât și antiinflamatoare apte de a modula în mod artificial reacția inflamatoare, de a o ajusta la caracterul și volumul leziunilor și de a-i conferi un caracter adecvat. Aceste remedii sunt atât naturale, cât și de sinteză.

Din antiinflamatoare fac parte: antienzimele (antitripsina ș.a.), antimediatorii (colinoblocatorii, antihistaminicele, antiserotoninicele), vasoconstrictorii, stabilizatorii mastocitelor (cromoglicat), imunosupresivele, glucocorticoizii, antiinflamatoarele nesteroide inhibitori ai ciclooxigenazei (aspirina), blocatorii receptorilor leucotrienelor (zafirlucastul) ș.a. Pentru corecția patogenetică a inflamației este utilizat efectul mediatorilor inflamatori intrinseci. Astfel aspirina și antiinflamatoarele nesteroide inhibă calea ciclooxigenazică și sinteza prostaglandinelor și în așa mod atenuează procesele inflamatorii, calmează durerea, micșorează temperatura corpului crescută în febră, inhibă agregarea plachetelor, împiedică formarea TxA_2. Efectul antiinflamator al glucocorticoizilor se explică prin inhibiția fosfolipazei A_2 și încetinirea sintezei globale de eucosanoide. Astfel, deja peste 4 ore după aplicarea experimentală a agentului flogogen (carageninа) în exsudatele inflamatorii au fost decelate PGE_2, PGF_1,

PGF_2-alfa. De menţionat că remediile antiinflamatoare irită mucoasa gastrică, chiar cu efect ulcerogen. Aceasta se explică prin faptul că în organism există două enzime, care participă la sinteza prostaglandinelor – prostaglandinsintaza-1, care sintetizează prostaglandine ce protejează mucoasa gastrică de acţiunea agresivă a acidului clorhidric şi prostaglandinsintaza-2, care sintetizează prostaglandine cu efecte flogogen, pirogen şi algic. Aspirina de rând cu inhibiţia sintezei prostaglandinelor proinflamatoare inhibă şi sinteza prostaglandinelor cu efect protectiv.

Acţiune proinflamatoare posedă stimularea cu antigeni specifici, imunostimulatoarele, pirogenele (provoacă ridicarea temperaturii corpului – febra artificială).

15.6. Modificările generale din organism în inflamaţie

Ca şi orice proces patologic, inflamaţia îmbină modificări locale şi generale. Se poate stipula, că inflamaţia este un proces patologic predominant local asociat de modificări generale. Modificările generale în organism în cazul inflamaţiei apar prin mecanismele tipice de generalizare: neuro-reflex, limfo- şi hematogen, prin continuitate şi prin pierderea funcţiei organului inflamat.

Complexul de reacţii generale declanşate de procesul inflamator întruneşte *reacţia fazei acute.* De rând cu aceasta procesul inflamator provoacă modificări în sistemul imun, declanşând reacţii imune de tip umoral şi celular, hipersensibilitate de tip imediat sau întârziat, procese autoimune.

Durerea, care acompaniază permanent inflamaţia, provoacă stres psiho-emoţional cu întreg spectrul de reacţii neuro-vegetative, endocrine, metabolice.

Microorganismele şi produsele activităţii vitale a acestora, substanţele din componenţa microorganismelor (pirogenele primare exogene), produsele alteraţiei celulare (pirogenele primare endogene) provoacă *febra.*

Mediatorii inflamației provoacă leucocitoza (sau leucopenia), modificări ale spectrului proteic plasmatic (cu predominarea fracțiilor globulinice, în special a fracției de gama-globuline), diseminarea microorganismelor cu septicemie, focare inflamatoare secundare metastatice în organele distanțate de focarul primar, dereglări ale coagulabilității sângelui (coagularea intravasculară diseminată), șoc endotoxinic etc.

Dereglarea funcțiilor organului inflamat (*funcțio laesa*) antrenează dereglări homeostatice, care declanșează diferite reacții compensatorii din partea altor organe și sisteme neafectate.

Deși reacțiile generale ale organismului sunt sinergiste cu procesul inflamator local și destinate unui scop unic – anihilarea factorului patogen și restabilirea homeostaziei, uneori acestea au și consecințe patologice (reacții alergice și autoimune, socul endotoxinic, coagularea intravasculară diseminată).

16. Procese patologice alergice

16.1. Caracteristica generală a reacțiilor alergice
16.2. Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor
16.3. Patogenia reacțiilor alergice
16.3.1. Reacții alergice tip I
16.3.2. Reacții alergice citotoxice (citolitice) tip II
16.3.3. Reacții alergice tip III
16.3.4. Reacții alergice tip V
16.3.5. Reacții alergice tip IV
16.4. Hipersensibilitate nespecifică
16.5. Reacții autoalergice

16.1. Caracteristica generală a reacțiilor alergice

Alergia (hipersensibilitatea) este sensibilitatea și reactivitatea exagerată și calitativ modificată a organismului la substanțe-

le de natură antigenică şi haptenică, care au la bază reacţii imunologice asociate de leziuni celulare, inflamaţie, necroză. Astfel, reacţiile alergice, deşi au la bază mecanisme imunologice fiziologice, reprezintă procese patologice cu manifestări şi consecinţe nefaste pentru organism.

Reacţiile alergice conţin în patogenia lor două tipuri de procese imunologice – umorale şi celulare. Reacţiile alergice, care au la bază reacţii imune umorale fac parte din *hipersensibilitatea de tip imediat;* reacţiile alergice, care au la bază reacţii imune celulare, fac parte din *hipersensibilitatea de tip întârziat*. Deoarece atât reacţiile imune, cât şi cele alergice au un substrat patogenetic comun, în aprecierea esenţei biologice a reacţiilor alergice apar anumite dificultăţi. În planul diferenţierii reacţiilor imunologice şi celor alergice este adoptată următoarea poziţie: reacţiile organismului declanşate de antigenul heterogen, care vizează restabilirea homeostaziei antigenice, adecvate calităţii şi cantităţii antigenului şi cu caracter protectiv, se numesc *reacţii imune*; reacţiile similare cu cele imune, însă neadecvate cantitativ antigenului (hiperergie), care depăşesc măsura rezonabilă a protecţiei organismului şi conduc la leziuni celulare, se numesc *reacţii alergice*. În formă laconică se poate stipula că reacţiile alergice sunt reacţii imune, care provoacă leziunile celulare, inflamaţia, necroza.

16.2. Etiologia alergiei. Caracteristica alergenelor

Substanţele de natură antigenică şi haptenică, care declanşează reacţii alergice, se numesc alergene. Alergenele prezintă aceleaşi antigene, care, însă, provoacă nu reacţii fiziologice imune, ci reacţii patologice alergice. În acest context toate caracteristicile antigenelor se refera în mare măsură şi la alergene.

Clasificarea alergenelor

În funcție de origine: a) alergene exogene – rezidă în mediul ambiant, de unde pătrund în organism; b) alergene endogene – substanțe din compoziția organismului; alergenele endogene se mai numesc autoalergene.

Alergenele exogene se divizează în:

1) alergene de menaj;
2) alergene industriale;
3) alergene medicamentoase;
4) alergene vegetale;
5) alergene infecțioase;
6) alergene parazitare.

Alergenele endogene se divid în:

1) alergene naturale native – componenți normali ai organismului, față de care organismul nu a elaborat toleranța imunologică în ontogeneză;

2) alergene achiziționate – neinfecțioase (antigene naturale, componenții organismului denaturați sub acțiunea factorilor fizici, chimici sau conjugați cu alte substanțe exogene);

3) alergene infecțioase – antigenele naturale proprii organismului în asociație cu microorganisme, toxine microbiene ş.a.

În funcție de compoziția chimică alergenele pot fi: a) proteine simple; b) nucleoproteide; c) polizaharide; d) lipopolizaharide; f) substanțe organice simple; g) substanțe anorganice; h) elemente chimice.

Din alergenele enumerate unele sunt complete, care pot provoca reacții alergice de sine stătător, în timp ce altele sunt incomplete (haptene), care provoacă reacții alergice doar fiind asociate cu proteinele organismului, formând antigene conjugate, complexe.

În funcție de porțile de intrare în organism:

a) alergene inhalate, respiratorii (aerosoluri solide, prafuri ş.a.) – pătrund pe cale aerogenă şi provoacă, în special, boli alergice ale aparatului respirator (rinita, astmul bronşic ş.a.);

b) alergene alimentare – componenți al alimentelor, pătrund pe cale perorală (enterală), provoacă în primul rând reacții alergice în aparatul digestiv, însă, străbătând barieirele naturale, pătrund în mediul intern şi pot afecta şi alte organe;

c) alergene de contact – pătrund în tegumente – piele şi mucoase, unde provoacă reacții alergice locale;

d) alergene injectate, parenterale, iatrogene – substanțele administrate direct în mediul intern pe cale subcutană, intramusculară, intravenoasă cu scop terapeutic sau profilactic.

16.3. Patogenia reacțiilor alergice

Pornind de la similaritatea mecanismelor imunității şi alergiei, ambele categorii de fenomene au multe puncte principiale comune. Diferența principială constă în faptul că reacțiile alergice de tip imediat au la bază reactivitatea imunologică umorală, iar reacțiile alergice de tip întârziat au la bază reactivitatea imunologică de tip celular (De menționat că divizarea reacțiilor alergice în imediate şi întârziate poartă un caracter formal, fenomenologic şi nu reflectă esența acestora. Mai mult, chiar şi reacțiile alergice de tip imediat pot fi timpurii (perioada de latență egală cu câteva minute) şi târzii (amânate), care se manifestă peste câteva ore după acțiunea repetată a alergenului.).

Coomb's şi Gell au clasificat reacțiile alergice în câteva tipuri:

tipul I – *reacții anafilactice* – (schema: alergen liber + anticorpi fixați) – anticorpii de clasa IgE (parțial IgG4) fixați pe membrana bazofilelor şi mastocitelor interacționează cu antigenul în liberă circulație în umorile organismului (sânge, limfă, lichid interstițial); interacțiunea are loc pe membrana mastocitului cu degranularea acestuia, iar fenomenele patologice sunt condiționate de substanțele biologic active eliberate de mastocite;

tipul II – *reacţii citotoxice (citolitice)* (schema: alergen fixat + anticorpi liberi) – antigenul este parte componentă a membranei celulare (de ex., izoantigenele eritrocitare) sau reprezintă substanţe medicamentoase asociate de membrana eritrocitului, leucocitului, trombocitului, iar anticorpii (IgG sau IgM) circulă liber în umorile organismului; interacţiunea are loc pe suprafaţa membranei celulelor proprii purtătoare de antigen, iar efectul patologic constă în distrucţia celulelor proprii;

tipul III – *reacţii de tipul Arthus (imunocomplecşi circulanţi)* – (schema: alergen liber + anticorpi liberi) – atât antigenul, cât şi anticorpii (IgG şi IgM) se află suspendaţi în umorile organismului; interacţiunea are loc în umori cu formarea de complexe imune, care de asemenea circulă liber, îmbibând şi alterând endoteliul şi membrana bazală a microvaselor din diferite organe;

tipul IV – *reacţii alergice de tip întârziat* (schema: alergen + limfocite T sensibilizate) – de tipul reacţiei tuberculinice, rejetului transplantului de organ; la baza patogeniei stă reacţia imunologică de tip celular – interacţiunea directă dintre limfocitele T sensibilizate de alergenii din componenţa micobacteriei sau a transplantului; eliminarea alergenului se efectuează nemijlocit de limfocitele T efectoare.

La cele patru tipuri de reacţii alergice s-a mai adăugat al cincilea – tipul V – *reacţie de tip stimulator* – (schema: receptori celulari + anticorpi liberi) – autosensibilizarea condiţionată de anticorpi; antigenii sunt receptorii membranari ai celulelor proprii (de ex., receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor), iar anticorpii faţă de aceşti receptori circulă liber în lichidele organismului; interacţiunea are loc pe membrana celulelor purtătoare de receptori, iar efectul patologic constă în activarea receptorilor şi, ulterior, prin sistemul de mesageri secunzi

intracelulari, în activarea funcției specifice a celulei (de ex., secreția hormonilor tiroidieni).

În evoluția tuturor reacțiilor alergice se evidențiază câteva procese esențiale: sensibilizarea, formarea mediatorilor alergiei, manifestarea reacțiilor alergice şi hiposensibilizarea.

Sensibilizarea reprezintă mărirea sensibilității organismului față de alergen de la normal la hipersensibilitate.

Formarea mediatorilor alergiei include eliberarea din celule, activarea sau neoformarea de substanțe biologic active cu importanță patogenetică în alergie.

Manifestarea reacțiilor este determinată de acțiunea mediatorilor alergiei asupra receptorilor specifici cu efectele respective.

Hiposensibilizarea (termenul mai vechi desensibilizarea este incorect şi clinic irealizabil) reprezintă micşorarea sensibilității organismului față de alergen. Hiposensibilizarea poate fi spontană (de exemplu, cu timpul în lipsa acțiunii alergenului sensibilizant intensitatea reacțiilor alergice poate să slăbească) sau indusă prin acțiunea repetată a alergenului specific în doze exagerate. În unele reacții alergice, de exemplu, în reacțiile anafilactice, după manifestarea clinică poate urma micşorarea temporară a hipersensibilității după care revine hipersensibilizarea.

P a t o g e n i a g e n e r a l ă a reacțiilor alergice de tip imediat.

În conformitate cu mecanismele patogenetice principale reacțiile alergice parcurg în evoluția lor câteva stadii (А.Д. Адо, 1970): stadiul imunologic (sau sensibilizarea), stadiul patochimic (formarea mediatorilor alergiei) şi stadiul fiziopatologic (manifestările clinice). În unele reacții alergice (de ex., anafilactice este posibilă desensibilizarea (hiposensibilizarea) de scurtă durată, după care urmează reinstalarea hipersensibilității.

I. *Stadiul imunologic (sensibilizarea)* include următoarea succesiune de procese:

1) pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;

2) contactul alergenului cu celulele sistemului histiofagocitar sau cu alte celule antigenprezentatoare, procesingul alergenului şi prezentarea acestuia limfocitelor B;

3) activarea limfocitelor B de către alergen cu blasttransformarea, proliferarea şi formarea clonului imunologic de limfocite B stimulate de antigen;

4) diferenţierea limfocitelor B în celule plasmocitare, care sintetizează IgE şi IgG4 în reacţiile de tip I sau IgM şi IgG în reacţiile de tip II,III şi V;

5) alipirea imunoglobulinelor sintetizate la Fc-receptorii bazofilelor şi mastocitelor în reacţiile alergice tip I sau circulaţia liberă în mediul intern al organismului (sânge, limfă, lichid cefalo-rahidian) în reacţiile alergice de tipurile II, III şi V (În reacţiile alergice tip II substratul sensibilizării sunt anticorpii naturali – de exemplu izohemaglutininele alfa şi beta, anticorpii sintetizaţi faţă de izoantigenele eritrocitare D la transfuzia eritrocitelor incompatibile după factorul Rhesus sau anticorpii elaboraţi faţă de copmplexul antigenelor leucocitare în asociaţie cu haptene – de ex., cu antibiotice.).

În urma acestor procese are loc sensibilizarea organismului faţă de alergenul respectiv, ceea ce va determina o reacţie mai pronunţată la contactul repetat cu acelaşi antigen. Or, sensibilizarea constă în intensificarea reacţiei la alergen de la normală (la contactul primar) până la exacerbată (la contactul repetat). În acest context în reacţiile alergice de tip imediat organismul sensibilizat se deosebeşte de cel nesensibilizat doar prin prezenţa imunoglobulinelor specifice alergenului fixate pe mastocite şi

bazofile sau în liberă circulație. După cum se vede procesul de sensibilizare este analogic cu răspunsul imun primar.

Sensibilizarea reprezintă perioada de latență a alergiei, deoarece, până la contactul repetat cu același alergen, nu se manifestă clinic. Doar prin reacții serologice pot fi depistați anticorpii specifici în liberă circulație sau cei fixați pe bazofile și mastocite. Această perioadă de latență va dura până la contactul repetat al organismului cu același alergen, care a provocat sensibilizarea.

Sensibilizarea se supune aceloraşi legi ca şi imunizarea primară: apare la administrarea dozelor mici de antigen; depinde de imunogenitatea (alergogenitatea) alergenului; primele semne ale sensibilizării (anticorpi specifici) apar peste 4–5 zile după administrarea dozei sensibilizante, iar maximumul sensibilizării – la a 12-a – a 14-a zi cu atenuarea ulterioară a intensității sensibilității; durata maximă de persistență a stării de sensibilizare, grație memoriei imunologice, poate fi pe viață. La fel ca şi la imunizare, intensitatea sensibilizării poate fi mărită prin administrarea repetată a alergenului, însă prin diferite procedee poate fi şi micşorată (hiposensibilizarea). De menționat că toate procedeele, care atenuează imunitatea concomitent micşorează şi sensibilizarea: imunosupresia la toate nivelurile sistemului imun (celule-stem, B- şi T- limfocite, plasmocite, epuizarea anticorpilor, extragerea din sânge a limfocitelor ş.a.).

Sensibilizarea survenită la administrarea alergenului se numeşte *sensibilizare activă.* Sensibilizarea obținută prin transferul de imunoglobuline de la animalul sensibilizat activ animalului nesensibilizat (care nu a contactat cu alergenul în cauză) se numeşte *sensibilizare pasivă.* Sensibilizarea pasivă diferă de cea activă: survine deja peste 2–4 ore după transferul Ig (timpul necesar pentru fixarea acestora pe mastocite), se menține maxim

2–4 luni (timpul catabolizării IgE transferate), nu reapare (lipsa celulelor memoriei imunologice).

Or, după instalarea stării de hipersensibilizare (sinteza de imunoglobuline) stadiul imunologic al reacțiilor hipersensibilității imediate va fi reluat doar la administrarea repetată a aceluiaşi antigen; până atunci va dura starea de latență. De menționat că dacă în decursul vieții contactul repetat al organismului cu antigenul specific nu va avea loc, nici reacțiile alergice nu se vor manifesta clinic.

La această etapă se încheie stadiul imunologic al reacțiilor alergice imediate.

II. *Stadiul patochimic* – eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori chimici din celulele alterate sau excitate în urma interacțiunii antigen + anticorp.

III. *Stadiul fiziopatologic* sau stadiul manifestărilor clinice – efecte fiziopatologice declanşate de acțiunea mediatorilor formați în stadiul patochimic asupra structurilor specifice reactive.

P a t o g e n i a g e n e r a l ă a reacțiilor alergice tip IV (întârziat) include momente comune pentru toate reacțiile de acest tip.

În evoluția tuturor reacțiilor alergice de tip întârziat, la fel ca şi în cele de tip imediat, pot fi evidențiate trei stadii: imunologic, patochimic şi fiziopatologic.

I. *Stadiul imunologic* al reacțiilor alergice de tip întârziat include următoarele procese:

1) pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;

2) contactul alergenului cu celulele sistemului histiofagocitar sau cu alte celule antigen prezentatoare, procesingul alergenului şi prezentarea acestuia limfocitelor T;

3) activizarea limfocitelor T de către alergen – blasttransformarea, proliferarea şi formarea clonului imunologic de limfo-

cite T activizate de antigen şi marcate cu receptori specifici pentru acesta;

4) sinteza de receptori specifici alergenului sensibilizant, care se fixează pe suprafaţa exterioară a membranei citoplasmatice; limfocitele purtătoare de receptori specifici se numesc limfocite sensibilizate şi constituie substratul celular al reacţiilor alergice de tip întârziat.

Succesiunea de procese enumerate aici constituie fenomenul de *sensibilizare* al organismului faţă de alergenul în cauză şi constă în intensificarea reacţiei la alergen de la normală (la contactul primar) până la exacerbată (la contactul repetat). Astfel, organismul sensibilizat se deosebeşte de cel nesensibilizat doar prin prezenţa limfocitelor T sensibilizate, pe a căror suprafaţă exterioară sunt fixaţi receptori specifici pentru alergen. Astfel, procesul de alergizare este similar cu imunogeneza.

După instalarea stării de hipersensibilizare stadiul imunologic al reacţiilor hipersensibilităţii întârziate va fi reluat doar la administrarea repetată a aceluiaşi alergen; până atunci va dura starea de latenţă.

II. *Stadiul patochimic* este declanşat la contactul repetat al organismului sensibilizat cu alergenul sensibilizant şi constă în eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori chimici din limfocitele sensibilizate.

III. Stadiul fiziopatologic sau stadiul manifestărilor clinice constă din efectele fiziopatologice declanşate de acţiunea mediatorilor stadiului patochimic.

16.3.1. Reacţii alergice tip I

Reacţiile alergice tip I (anafilactice, tip reaginic, atopice, reacţii mediate de IgE) reprezintă hipersensibilitatea organismului de tip imediat, care are la bază elaborarea de anticorpi IgE (parţial şi IgG) la administrarea parenterală repetată a prote-

inelor heterogene şi la pătrunderea în organism a alergenelor de altă natură.

Prototipul fiziologic al reacţiilor alergice de tip I este imunitatea antiparazitară umorală (contra trichinelelor, şistosomei, fasciolei). În invaziile parazitare imunitatea se traduce prin sinteza de IgE antiparazitare, care se fixează prin fragmentul variabil Fab de antigenele specifice de pe corpul parazitului, iar prin fragmentul constant Fc – de receptorii specifici de pe eozinofile. În urma acestei interacţiuni eozinofilele elimină mediatorii săi specifici, care alterează corpul parazitului, activizează mastocitele, dilată şi măresc permeabilitatea vaselor sanguine şi astfel contribuie la ieşirea din patul vascular a imunoglobulinelor şi complementului. Macrofagii activizaţi de IgE secretă mediatorii săi – enzime, prostaglandine, leucotriene, factorul trombocitactivant. Toţi factorii enumeraţi mai sus alterează şi contribuie la eliminarea parazitului din organism.

De rând cu efectul benefic antiparazitar mediatorii exercită şi acţiune adversă nocivă asupra vaselor sanguine, musculaturii netede, parenchimului organelor, ţesutului conjunctiv. În funcţie de raportul cantitativ al efectelor benefice şi adverse (imune şi alterative) reacţia va rămâne fiziologică (imunologică) sau va deveni patologică (alergică). Aceasta depinde de antigen, starea funcţională a barierelor, de nivelul constituţional al producţiei de IgE, de stabilitatea mastocitelor la degranulare sub acţiunea stimulenţilor degranulatori, de enzimele homeostatice, care degradează substanţele biologic active (fosfoolopaza D degradează factorul activant al trombocitelor, arilsulfataza B degradează leucotrienele, histaminaza degradează histamina, monoaminoxidaza degradează serotonina), de echilibrul vegetativ (de ex., vagotonia amplifică anafilaxia, în timp ce simpaticotonia – o atenuează), de sensibilitatea musculaturii netede şi a microvaselor faţă de substanţele biologic active etc.

La depăşirea limitei răspunsului adecvat şi manifestarea exagerată a reacţiei inflamatorii survine distrucţia structurilor organismului, iar reacţia imună devine reacţie alergică tip I. Aceasta se desfăşoară, în linii generale, după scenariul tuturor reacţiilor alergice imediate cu anumite particularităţi.

I. Stadiul imunologic (sensibilizarea) în reacţiile tip I este demarat prin administrarea parenterală a proteinelor heterogene (anafilaxia experimentală), iar în patologia clinică – prin administrarea vaccinurilor, serurilor hiperimune, la inhalarea antigenelor vegetale sau animale, la ingerarea alergenelor alimentare sau la contactul direct al alergenului cu tegumentele. Sensibilizarea include procesele imunologice, care se finalizează cu sinteza de imunoglobuline IgE (parţial IgG4). Producenţi de IgE sunt plasmocitele derivate de la limfocitele B activizate de alergen; ele sunt situate în ţesutul limfoid al mucoasei organelor-poartă şi în ganglionii limfatici regionali, care drenează aceste mucoase. Deoarece celulele efectoare sunt concentrate maxim în regiunea porţilor de pătrundere a alergenului şi tot aici se creează concentraţia maximă a anticorpilor, anume aceste organe sunt supuse în primul rând şi cu o intensitate maximă distrucţiilor (aparatul respirator, tractul digestiv, organele urogenitale, conjunctiva ochiului, pielea).

Imunoglobulinele E participante la reacţiile alergice imediate prin fragmentul său constant Fc se fixează de bazofile şi mastocite, iar la fragmentele sale variabile Fab pot asocia două molecule de antigen. De menţionat că în reacţiile alergice de tipul I de rând cu IgE antigen specifice se sintetizează de asemenea şi anticorpi nespecifici, mărind considerabil concentraţia totală a anticorpilor circulanţi. (Nivelul de secreţie al IgE este determinat în mod genetic: se presupune că predispoziţia unor persoane la reacţiile de tip anafilactic ar fi determinată genetic de nivelul mai înalt de secreţie al IgE). În afară de IgE în reacţi-

ile anafilactice se mai secretă şi o anumită cantitate de IgG4, care de asemenea se fixează pe mastocite, jucând rolul de reagine.

Fiecare mastocit (bazofil) fixează 30–400 mii de molecule de IgE specifice şi nespecifice; acest mecanism de sensibilizare condiţionează reacţiile anafilactice clasice, care se manifestă în primele 30 minute după contactul repetat cu antigenul specific. De rând cu acesta mai există un mecanism de sensibilizare prin asocierea IgE cu receptorii Fc ale monocitelor, eozinofilelor şi trombocitelor, care se manifestă prin reacţii imediate «amânate» – peste 4–8 ore după contactul repetat cu antigenul specific.

Manifestarea reacţiilor alergice de tip I este demarată la pătrunderea repetată a antigenului specific în organismul sensibilizat prin procese imunologice, patochimice şi fiziopatologice.

Pătrunderea repetată a alergenului specific în organismul sensibilizat declanşează următoarele procese:

a) interacţiunea alergenului cu mastocitele purtătoare de anticorpi specifici din organe – poartă de intrare (pielea, conjunctiva ochiului, mucoasa organelor digestive, respiratorii, urogenitale) provocând reacţii anafilactice imediate locale;

b) interacţiunea alergenului pătruns în mediul intern al organismului cu IgE circulante în sânge cu formarea de complexe imune, care se depun în articulaţii, piele, plămâni, provocând în aceste organe reacţii distanţate de poarta de intrare;

c) interacţiunea alergenului pătruns din sânge în ţesuturi cu mastocitele rezidente;

d) interacţiunea alergenului cu IgE fixate pe macrofagi, eozinofile şi trombocite cu iniţierea de reacţii specifice – eliberarea sau sinteza *de novo* a mediatorilor, agregarea trombocitelor şi alte fenomene.

II. Stadiul patochimic demarează la interacţiunea alergenului cu IgE specifice (şi nespecifice) fixate pe bazofile, mastocite,

trombocite, neutrofile, monocite cu secreția din aceste celule a substanțelor biologic active depozitate aici şi sinteza *de novo* a altor substanțe biologic active (numite toate *mediatori ai anafilaxiei*). Secreția substanțelor biologic active din mastocitele activizate se efectuează prin exocitoza granulelor depozitare cu eliminarea acestora în spațiul interstițial şi degranularea consecutivă a celulelor. (Degranularea mastocitelor sensibilizate la acțiunea alergenului specific este utilizată în diagnosticul *in vitro* a bolilor alergice).

În mastocite se conțin următoarele substanțe biologic active – mediatori ai anafilaxiei: histamina, serotonina, heparina, factorul chimiotactic al neutrofilelor, factorul chimiotactic al eozinofilelor, factorul activant al trombocitelor ş.a. Aceşti mediatori eliberați de mastocite se numesc primari.

Histamina acționează asupra celulelor, care au pe membrană receptori specifici pentru această amină – H_1- şi H_2-receptori. Receptorii H_1 se conțin pe miocitele şi endoteliocitele microvasculare, iar activarea acestora provoacă contracția miocitelor cu spasmul postcapilarelor şi contracția (sferizarea) endoteliocitelor cu lărgirea spațiilor interendoteliale şi mărirea permeabilității peretelui vascular. Receptorii H_2 sunt prezenți pe aceleaşi celule, însă efectul este contrar celui declanşat de receptorii H_1 şi anume relaxarea miocitelor şi endoteliocitelor microvasculare, inhibiția eliberării histaminei din mastocite, inhibiția formării de către T-limfocite a factorului inhibitor al migrației macrofagilor ş.a. Din alte efecte ale histaminei face parte spasmul musculaturii netede al bronhiilor, intestinelor, uterului.

Inactivarea histaminei libere se efectuează prin dezaminarea oxidativă de către enzima diaminoxidaza (histaminaza), prin metilare, prin fixarea de proteinele plasmatice (histaminopexia). Serotonina exercită unele fenomene vasculare şi miogene similare cu cele ale histaminei.

Heparina este un proteoglican acid cu acțiune anticoagulantă, antitrombinică şi anticomplementară.

Factorul chimiotactic al neutrofilelor suscită emigrarea neutrofilelor din patul vascular şi acumularea lor în interstiţiu, iar factorul chimiotactic al eozinofilelor provoacă emigrarea eozinofilelor din sânge şi acumularea acestora în ţesutul, unde a avut loc interacţiunea dintre alergen şi IgE.

Factorul activant al trombocitelor provoacă agregarea trombocitelor şi eliberarea din acestea a serotoninei cu efectele ulterioare, spasmul musculaturii netede, mărirea permeabilităţii vaselor sanguine etc.

În contrast cu mediatorii primari eliberaţi nemijlocit de mastocite, din celulele atrase de factorii chimiotactici ai mastocitelor (eozinofile, neutrofile) se elimină de asemenea mediatori preformaţi numiţi *mediatori secundari*.

Dintre aceştea fac parte:

– arilsulfataza A şi B din eozinofile, care hidrolizează esterii sulfurici şi inactivează leucotrienele;

– fosfolipaza eozinofilelor, care inactivează factorul activant al trombocitelor;

– histaminaza eozinofilelor, care scindează histamina;

– proteinele cationice ale eozinofilelor – proteina bazică principală, peroxidaza, proteina cationică a eozinofilelor, care mediază reacţiile imunităţii normale antiparazitare, omoară larvele paraziţilor, iar în astmul bronşic participă în faza tardivă prin activizarea complementului şi alteraţia mucoasei bronşiilor.

În sfârşit, a treia grupă de mediatori constituie substanţele biologic active sintetizate *de novo* în momentul interacţiunii alergenului cu anticorpii fixaţi pe celule.

În rezultatul activizării fosfolipazei A2 în mastocite are loc clivarea fosfolipidelor cu eliberarea acidului arahidonic, care ulterior poate fi metabolizat pe două căi.

1. Calea ciclooxigenazică – sub acțiunea ciclooxigenazei din acidul arahidonic se formează endoperoxizi, din care, la rândul lor, se formează prostaglandine (PG), tromboxani şi prostacicline. PGF provoacă contracția musculaturii netede asemenea cu acetilcolina (în intestine, bronhii), în timp ce PGE relaxează musculatura netedă asemenea catecolaminelor. Calea ciclooxigenazică este inhibată de substanțele antiinflamatoare nesteroide (aspirina şi salicilații, indometacina ş.a.).

2. Calea lipooxigenazică rezultă sinteza leucotrienelor (LT), care provoacă spasmul musculaturii netede, intensifică secreția lacrimală, are acțiune chimiotactică asupra eozinofilelor.

Reacția alergenelor cu leucocitele neutrofile, monocitele, eozinofilele şi trombocitele eliberează din aceste celule mediatori specifici – leucotriene, factorul activator al trombocitelor, forme active de oxigen, proteine cationice, peroxidaza, factorul activant al trombocitelor, serotonina.

Sub acțiunea sumară a tuturor mediatorilor eliberați sau formați în procesul reacției anafilactice apare inflamația şi alterația țesuturilor rezidente de mastocite cu IgE specifice fixate, din care cauză alergia se şi califică ca «reacție imunologică plus inflamație» sau «reacție imunologică plus leziune».

III. Stadiul fiziopatologic al reacțiilor alergice tip I (anafilaxia) include totalitatea de efecte suscitate de substanțele biologic active. Denumirea «fiziopatologică» nu corespunde întocmai esenței acestui stadiu, deoarece toate reacțiile alergice au la bază reacții imunologice fiziologice, iar fiecare reacție alergică în parte are în calitate de prototip o reacție imună fiziologică şi doar numai în cazul, când reacția imună depăşeşte diapazonul fiziologic ea devine neadecvată, alergică cu consecințe nocive.

Stadiul fiziopatologic (manifest, clinic) al anafilaxiei include fenomene localizate şi generale. În zona desfăşurării reacției alergice (locul de interacțiune a alergenului cu mastocitele sensi-

bilizate) au loc următoarele procese locale: dilatarea capilarelor şi mărirea permeabilităţii peretelui vascular, transvazarea lichidului în interstiţiu, edem, hipersecreţia glandelor muco-nazale, inflamaţie (conjunctivită, rinită, bronhiolită, dermatită, urticarie ş.a.), spasmul musculaturii netede a bronhiilor, tractului gastrointestinal, emigraţia în interstiţiu a eozinofilelor. Din efectele generalizate în prim-plan evoluează insuficienţa respiratorie de tip obstructiv, emfizemul pulmonar acut, hipertensiunea în circulaţia mică, insuficienţa circulatorie de tip vascular (colaps).

Faza târzie a anafilaxiei survine după faza rapidă şi se caracterizează printr-un edem şi mai pronunţat (progresarea edemului), infiltraţie neutrofilă a ţesuturilor, care durează până la 24 de ore.

După stadiul fiziopatologic survine perioada de hiposensibilizare (termenul vechi "desensibilizarea" este mai puţin corect, deoarece abolirea completă a sensibilizării în reacţiile alergice nu este posibilă, de unde reiese şi caracterul incurabil al bolilor alergiice). Esenţa acestei perioade constă în epuizarea substratelor imunologice şi biochimice ale alergiei (celulele care au fixat imunoglobuline, devastarea mastocitelor de substanţe biologic active, degradarea şi eliminarea din organism a substanţelor biologic active). Din această cauză administrarea repetată ulterioară a aceluiaşi alergen imediat după stadiul fiziopatologic nu suscită un nou puseu de reacţie alergică. Starea de areactivitate alergică va dura doar o perioadă relativ scurtă de timp (câteva zile), până când se va restabili iarăşi substratul alergiei – resinteza de anticorpi de către celulele memoriei imunologice, resinteza de mediatori chimici din celulele reactive. Din acest moment organismul devine iarăşi reactiv şi apt de a răspunde la atacul alergenic.

În baza patogeniei reacţiilor anafilactice se efectuează şi terapia patogenetică a acestora, care include:

1) evitarea contactului repetat cu alergenul sensibilizant, ceea ce menține reacția alergică în faza latentă;

2) hiposensibilizarea specifică prin administrarea abundentă a alergenului specific, ceea ce stimulează sinteza de imunoglobuline G (anticorpi blocanți), care fixează antigenul din circulație, îl blochează încă până la contactul acestuia cu imunoglobulinele fixate pe celule, preîntâmpinând astfel interacțiunea cu IgE;

3) inhibiția sintezei de IgE prin imunosupresie (de ex., terapia cu glucocorticoizi);

4) stabilizarea mastocitelor prin blocarea receptorilor membranari, ceea ce preîntâmpină activația şi degranularea acestora (de ex., cu cromoglicat de potasiu);

5) inhibiția sintezei de mediatori chimici ai anafilaxiei (de ex., prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroide, care inhibă calea ciclooxigenazică de sinteză a prostaglandinelor);

6) blocada structurilor reactive sensibile la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (antihistaminice, antiserotoninice, antagonişti ai leucotrienelor);

7) micşorarea tonusului structurilor reactive la acțiunea mediatorilor anafilaxiei (colinoblocatori, adrenomimetice);

8) tratament simptomatic – menținerea presiunii arteriale, stabilizarea permeabilității vaselor, lichidarea hipoxiei.

După cum se vede toate măsurile terapeutice (în afară de p.1 şi 2) pot fi calificate ca hiposensibilizare nespecifică, care diminuează hipersensibilitatea față de toți alergenii.

16.3.2. Reacții alergice citotoxice (citolitice) tip II

Denumirea reacțiilor citotoxice (citolitice) provine de la efectul final al reacției – liza celulelor purtătoare de antigene membranare, care au inițiat sinteza de anticorpi specifici, iar ulterior au interacționat cu anticorpii respectivi.

Reacţiile citolitice au un caracter biologic protectiv în cazul, în care sunt orientate contra celulelor proprii ale organismului împovărate cu microorganisme, contra celulelor mutante tumorale, contra celulelor defectuoase şi degenerescente, contra celulelor genetic străine individului (de ex., contra eritrocitelor transfuzate incompatibile cu recipientul după izoantigenele A, B, D). Aceeaşi reacţie citolitică devine fiziopatologică, în cazul, în care este orientată contra celulelor proprii sănătoase – reacţii autoalergice (de ex., distrucţia eritrocitelor, leucocitelor şi trombocitelor proprii, care au asociat antigene medicamentoase). La fel fiziopatologică este şi reacţia citolitică contra eritrocitelor organismului-gazdă ce conţin izoantigene A sau B (aglutinogene) la transfuzia de hemaglutinine alfa sau beta cu plasma sanguină de donator.

Patogenia acestor reacţii repetă legităţile comune pentru toate reacţiile alergice de tip imediat. Antigenele prezente pe membrana celulelor proprii (izoantigene, antigenele celulelor mutante, tumorale, antigene proprii denaturate sub acţiunea factorilor nocivi, antigenele formate la asocierea cu microorganisme, toxine, medicamente) suscită sinteza de anticorpi specifici, care circulă liber în umori (sânge, limfă, lichid interstiţial, lichid cefalorahidian). Interacţiunea antigen – anticorp are loc pe membrana celulei purtătoare de antigen cu distrucţia acesteia (citoliza).

După scenariul descris se desfăşoară mai multe reacţii alergice:

1) reacţiile izoimune dintre izoantigenele eritrocitare A, B, D şi aglutininele alfa, beta şi anti-rezus; se desfăşoară în două variante – liza eritrocitelor transfuzate ale donatorului la interacţiunea cu aglutininele alfa sau beta din sângele recipientului şi liza eritrocitelor proprii ale recipientului la transfuzia plasmei donatorului, care conţine aglutinine alfa sau beta;

2) imunitatea antigrefală, când după reacția de rejet de tip celular urmează elaborarea de anticorpi citolitici contra transplantului;

3) alergia medicamentoasă în urma asocierii substanțelor medicamentoase (de ex., cloropromazina) la eritrocite, granulocite sau trombocite, formând pe suprafața acestora complecşi antigenici, care suscită elaborarea de anticorpi citolitici; reacția imunologică va rezulta liza celulelor marcate de medicamentul - alergen cu consecințe specifice – anemie, granulocitopenie, trombocitopenie;

4) reacțiile autoimune (tireoidita, glomerulonefrita, miastenia ş.a.), care sunt rezultatul demascării antigenelor celulelor proprii sănătoase, față de care lipseşte toleranța imunologică;

5) reacția alergică contra celulelor proprii degenerate, denaturate (celule bătrâne, celule tumorale, celule cu mutații ş.a).

Patogenia reacțiilor alergice imediate tip II este stereotipă şi asemănătoare cu alte reacții imediate.

În *stadiul imunologic* ca răspuns la apariția în organism a celulelor purtătoare de antigen heterogen (celule străine), izoantigene sau autoantigene sistemul imun elaborează anticorpi (autoanticorpi) – IgG şi IgM, care ulterior se asociază prin fragmentul său variabil Fab de antigenul respectiv fixat pe celule.

Efectul citolitic poate fi realizat de complement, de macrofagi şi de limfocitele K. Respectiv, mecanismul citolizei în reacțiile alergice tip II se desfăşoară în următoarele variante:

a) efectul citolitic exercitat de complement: interacțiunea anticorpilor cu antigenele membranare suscită fixarea complementului de fragmentul constant al Ig (Fc) cu formarea de complexe triple – (celula cu antigenul + Ig + complementul), activizarea complementului pe cale clasică, iar ulterior complementul activat lizează celula prin intermediul complexului de atac al membranei;

b) efectul citolitic exercitat de macrofagi: asocierea complementului la celula purtătoare de antigeni o opsonizează, grație căruia fapt ea poate fi fixată de receptorii C_3 al macrofagilor, formând complexul (celula cu antigen + Ig + complementul + macrofagul), ceea ce rezultă fagocitoza facilitată a celulei respective şi anihilarea acesteia;

c) efectul citolitic exercitat de limfocitele K: există populații de celule limforeticulare, care posedă receptori pentru fragmentul Fc al imunoglobulinelor – acestea sunt limfocitele mari granulate – celulele K, identice cu kilerii naturali. Posibil, aceste celule nimicesc obiectele celulare heterogene de dimensiuni mari, care nu pot fi fagocitate (de ex., un parazit mare) sau celulele încărcate cu IgG. Mecanismul constă în modificarea conformațională a Fc-fragmentului a anticorpului asociat de celula purtătoare de antigeni heterogeni şi asocierea la acest complex a celulei K; astfel se formează complexul (celula cu antigen + Ig + celula K) şi se realizează reacția citotoxică dependentă de anticorpi. Efectul citolitic exercitat de celulele K se deosebeşte de fagocitoză prin faptul că K-celulele lizează «ținta» cu mediatorii săi citolitici numai prin contact, fără a o fagocita.

În *stadiul patochimic* al reacției citolitice participă următorii mediatori: complementul, anionul superoxid şi enzimele lizozomale.

Complementul este mediatorul principal al citotoxicității, care se activizează la interacțiunea antigenului cu anticorpul (calea clasică); rezultatul constă în formarea complexului de atac al membranei, care perforează membrana celulară, formând canale, prin care conținutul hialoplasmei iese în exterior – astfel survine citoliza.

Anionul superoxid este unul din eventualii mediatori ai reacției citolitice. Acest radical (O^-_2) este generat de monocite, eozinofile, neutrofile şi alterează membrana celulară prin peroxi-

darea lipidelor membranare cu formarea de radicali liberi (inactivatorul natural al radicalului anion superoxid este superoxid-dismutaza).

Enzimele lizozomale sunt secretate de monocitele, care au fagocitat celulele opsonizate; activitatea de bază a acestor enzime este proteoliza.

În *stadiul fiziopatologic* survine efectul final al reacțiilor citolitice – liza celulei purtătoare de antigeni heterogeni. Semnificația biologică şi manifestarea clinică a acestor reacții depinde de caracterul celulelor supuse lizei.

16.3.3. Reacții alergice tip III (tip Arthus, reacții prin intermediul complexelor imune)

Mecanismul patogenetic comun pentru toate reacțiile alergice imediate tip III este interacțiunea antigenelor în liberă circulație cu anticorpii de asemenea în liberă circulație. Interacțiunea are loc în umorile organismului cu formarea de complexe imune (antigen + anticorp), care de asemenea rămân suspendați în umori şi circulă liber. Aceasta este o reacție imunologică obişnuită, care vizează menținerea homeostaziei antigenice, prin urmare poartă un caracter protectiv. Circulația în sânge a unei cantități de complexe imune este un fenomen fiziologic obişnuit, mărturie a decurgerii perpetue a reacțiilor imune. Doar în unele condiții aceeaşi reacție primordial fiziologică poate deveni nocivă, patologică. Momentul nociv în această reacție sunt următoarele mecanisme: activarea complementului, formarea anionului superoxid, eliberarea enzimelor lizozomale, activizarea sistemului kalikrein – kininic. Anume aceste mecanisme realizează alterația celulară şi a structurilor acelulare, grație cărora reacția inițial fiziologică devine patologică.

Stadiul imunologic al reacțiilor tip III se desfăşoara în felul următor. În calitate de antigene servesc serurile hiperimune ad-

ministrate cu scop terapeutic sau profilactic, medicamente (de ex., antibiotice), produse alimentare (de ex., laptele de vaci). Alergenele pot pătrunde în mediul intern pe cale parenterală, enterală, aerogenă, prin contact. Ca răspuns la atacul antigenic sistemul imun elaborează anticorpi IgG şi IgM. La interacţiunea antigenului cu anticorpul are loc formarea complexului imun antigen+anticorp şi concomitent asocierea la acest complex a complementului. Până la acest moment reacţia decurge fiziologic ca o reacţie imunologică obişnuită; ulterior ea poate rămâne în cadrul fiziologic sau deveni patologică, alergică. Una din condiţiile transformării reacţiei imunologice în una alergică urmează din capacitatea diferită a imunoglobulinelor de a fixa şi activiza complementul. Astfel, chiar şi o singură moleculă de IgM asociată de antigen poate fixa şi activiza complementul; totodată pentru fixarea şi activizarea complementului sunt necesare două molecule de IgG, în timp ce IgE şi IgG4 nu sunt apte defel să activizeze complementul. Fixarea sau nefixarea complementului de complexul imun va determina posibilitatea înlăturării acestuia de către macrofagi prin fagocitoză. În aşa fel complexul imun, care nu a fixat complementul, nu este fagocitat şi poate circula un timp îndelungat în sânge sau poate pătrunde în membrana bazală a vaselor sanguine, în interstiţiu.

În funcţie de calea pătrunderii antigenului în organism complexele imune se pot forma fie local în ţesuturi (conjunctiva ochiului, mucoasa tractului digestiv, mucoasa arborelui bronhial), fie în circulaţia sanguină sistemică (la pătrunderea parenterală a antigenului).

Dinamica ulterioară a reacţiei va depinde de raportul cantitativ dintre antigen şi anticorp, de proprietăţile complexului imun de a fixa complementul, de structura reţelei complexului imun.

După cum s-a menționat mai sus, complexele imune circulante în sânge sunt o manifestare obișnuită a reacțiilor imunologice contra antigenilor străini, pătrunși aici. La raportul echivalent antigen/anticorp se formează complexe imune insolubile, care precipitează și sunt ușor fagocitate de celulele sistemului histiomonocitar și eliminate din circulație fără consecințe patologice.

Reacția fiziologică imună devine patologică, alergică în condițiile când complexele imune antigen-anticorp nu fixează complementul, nu sunt fagocitați și eliminați din circulație, circulă persistent în sânge, îmbibă țesuturile unde precipitează, inițiind reacții alterative. Aceasta devine posibil în următoarele cazuri:

1) la excesivitatea antigenului (ingerare masivă și repetată din exterior sau ieșirea din rezervuarele endogene de antigen) complexele imune formate circulă timp îndelungat în sânge. Parțial complexele imune se atașează de receptorii eritrocitelor, sunt vehiculate spre ficat, unde sunt fagocitate de macrofagii hepatici și eliminate din circulație fără efecte patologice. Atunci când survine saturația sistemului histiofagocitar complexele imune rămân în sânge, pătrund în țesuturi, unde demarează procese alterative, inflamatoare – reacția alergică;

2) complexele imune formate de antigenele monovalente cu masa moleculară mică, deși fixează complementul, sunt solubile și nu precipitează, ceea ce defavorizează fagocitoza și menține circulația acestora în sânge;

3) la excesivitatea ușoară a antigenului și formarea cu IgM și IgG a complexelor imune cu masa moleculară mare, de circa 1.000.000 daltoni (constanta de sedimentare egală cu 19S), se formează complexe imune, care activizează complementul, însă, fiind insolubile, precipitează în locul formării și exercită acțiune alterativă asupra țesuturilor, provocând reacții alergice. În plus,

la epuizarea complementului complexele imune se acumulează mai întâi în sânge, iar ulterior se depun în vase, piele, rinichi, unde declanşează reacţii alergice.

4) în insuficienţa sistemului complementului, care are câteva mecanisme: a) epuizarea complementului de excesul de antigen – în acest caz complexul imun antigen+anticorp, care nu a asociat complementul, nu se fixează de macrofag, nu este fagocitat şi dezintegrat, nu se elimină şi circulă persistent în sânge cu imbibiţia ţesuturilor şi declanşarea reacţiilor alergice; b) saturaţia receptorilor macrofagilor de excesul de complexe imune, ceea ce creează o insuficienţă relativă a funcţiei fagocitare şi în consecinţă o cantitate din aceştia rămân nefagocitaţi; c) blocada receptorilor Fc, C_{3b}, $C4_b$ de pe membrana fagociţilor, ceea ce împiedică fagocitoza şi eliminarea complexelor imune;

5) IgE şi IgG_4 formează complexe imune, care nu fixează complementul, nu sunt fagocitaţi şi circula în sânge. îmbibă ţesuturile şi provoacă reacţii;

6) dilatarea microvaselor şi mărirea permeabilităţii peretelui vascular contribuie la ieşirea complexelor imune din sânge în ţesuturi, unde declanşează reacţii alergice.

În *stadiul patochimic* ca efect al interacţiunii antigen-anticorp are loc eliberarea de mediatori, care în cazul reacţiei imune fiziologice contribuie la fagocitoza şi digerarea antigenului; în abundenţa mediatorilor are loc alterarea ţesuturilor şi reacţia devine alergică. Din mediatorii reacţiei tip III fac parte complementul, enzimele lizozomale, kininele, histamina, anionul superoxid.

La activarea complementului se formează atât produşii finali, ca C_5-C_9 – complexul de atac al membranei, cât şi cei intermediari – C_3,C_4,C_5. Prin intermediul C_3 complexul imun se ataşează de macrofag, ceea ce coduce la fagocitoză şi la dezintegrarea complexului imun.

Fragmentele C_{3a}, C_{4a} şi C_{5a} (anafilatoxine) activizează şi degranulează mastocitele, agregheiază trombocitele la fel ca şi în reacţiile anafilactice. Pe lângă aceasta factorul C_{5a} provoacă eliminarea din celule a enzimelor lizozomale. Rezultanta acţiunii complementului activat în ţesuturi se consideră iniţierea reacţiei inflamatoare acute. Astfel, la reacţia imună specifică se asociază şi reacţia inflamatoare nespecifică, ceea ce amplifică rezistenţa şi protecţia în cazul reacţiei imune fiziologice, însă, în cazul reacţiei excesive alergice, amplifică alteraţia tisulară.

Enzimele lizozomale – catepsinele, elastaza, colagenaza, nucleotidazele – provoacă scindarea hidrolitică a componenţilor respectivi ai ţesuturilor şi iniţiază reacţii inflamatoare.

Kininele preexistă în ţesuturi şi în umorile biologice în formă de predecesori inactivi – kininogene. Cel mai bine studiată este bradikinina plasmatică. La orice alterare a ţesuturilor (inclusiv şi de complexele imune) se activizează factorul XII (Hageman) al sistemului hemocoagulant, care activizează plasminogenul, transformându-l în plasmină. Deoarece plasmina formată poate activiza şi fragmenta factorul Hageman, această reacţie devine necontrolată, în lanţ cu următoarea succesiune: activarea nespecifică a factorului Hageman – activarea plasminei – activarea factorului Hageman etc. Plasmina posedă acţiuni multiple: scindează fibrina (acţiune anticoagulantă, fibrinolitică), la fel ca şi fragmentele factorului Hageman activizează calicreinogena (precalicreina), transformând-o în kalikreină. Aceasta din urmă transformă pe cale enzimatică bradikininogenul plasmatic în bradikinină, care posedă activitate biologică cu spectru larg: provoacă senzaţia de durere, spasmul musculaturii netede a organelor interne, dilată vasele sanguine şi măreşte permeabilitatea peretelui vascular, posedă acţiune chimiotactică. Toate efectele enumerate se înscriu în reacţia inflamatoare acută. De menţionat că kininele sunt rapid inactivate de kininaze, din care

cauză în condiții fiziologice concentrația acestor substanțe în sânge este mică.

Histamina şi serotonina sunt secretate de mastocite şi trombocite, anionul superoxid este format de fagocite, iar efectele lor au fost descrise mai sus.

Or, mecanismul patogenetic principal al reacțiilor alergice imediate de tipul III este proteoliza țesuturilor şi reacția inflamatorie acută provocată de complementul activat, de sistemul kalikrein-kininic, de enzimele lizozomale.

În *stadiul fiziopatologic* are loc manifestarea clinică a fenomenelor dezlănțuite anterior. Fenomenele fiziopatologice în reacțiile de tipul III depind de organul, în care are loc sedimentarea complexelor imune (peretele vascular, membrana bazală endotelială, spațiul interstițial al glomerulului renal, plămânii, pielea, creierul), de eliminarea mediatorilor şi dezvoltarea reacției inflamatoare acute cu toate manifestările acesteia – alterație, exsudație, proliferație.

Reacțiile alergice tip III stau la baza patogeniei multor boli: inflamația locală de tipul Arthus, alveolite alergice, alergia infecțioasă, boala serului, glomerulonefrita acută, afecțiuni ale țesutului conjunctiv şi alte boli autoalergice şi alergo-infecțioase.

Fenomenul Arthus este o reacție alergică experimentală apărută local la administrarea intracutană a serului de cal, iepurelui hiperimunizat preliminar parenteral cu același ser. Administrarea intracutană asigură fixarea antigenului în locul inoculării, unde are loc interacțiunea cu anticorpii, activizarea complementului, a sistemului calicrein-kininic, eliberarea de mediatori celulari din mastocite, trombocite, ceea ce condiționează dezvoltarea inflamației locale cu alterație, necroza pielii, reacții vasculare, eritem, edem, agregarea trombocitelor, infiltrație cu leucocite neutrofile.

La pătrunderea aerogenă a antigenului (fân mucezit, proteinele urinare ale şobolanilor de laborator, sporii *Penicillium casei* din caşcaval, proteinele blănii de vulpe, sporii *Cryptostoma* din scoarţa de mesteacăn, *Aspergillus* ş.a.) apare alveolita, astmul bronşic.

În unele boli infecţioase şi parazitare chimioterapia, care provoacă moartea masivă a microorganismelor, eliberează în surplus antigenele acestora, care şi condiţionează reacţiile complexelor imune (în filarioză paraziţii morţi provoacă inflamaţia vaselor limfatice, limfostaza şi elefantiazisul membrelor; chimioterapia leprei provoacă eritemul nodos; tratamentul sifilisului cu penicilină – reacţia Iarish- Hertsheimer).

Boala serului apare la oameni peste 8–12 zile după seroprofilactica sau seroterapia cu ser hiperimun de cal. În acest laps de timp în sânge circulă proteinele de cal, care nu au fost încă degradate şi eliminate din organism concomitent cu anticorpii sintetizaţi contra proteinelor serice de cal. În condiţiile prevalării antigenului se formează complecşi imuni cu excesul antigenului. Complecşii mari sunt fagocitaţi de macrofagi, iar complecşii mici (mai mici de 19S) nu sunt patogeni. Şi numai complecşii medii solubili traversează peretele vascular şi infiltrează membrana bazală şi spaţiul interstiţial, unde are loc activizarea complementului, ceea ce provoacă inflamaţia alergică a pielii, articulaţiilor, cordului, rinichilor.

Inflamaţia autoalergică a glomerulilor renali poate evolua fie după modelul reacţiei autoimune, fie ca o alergie infecţioasă (sensibilizarea cu streptococ nefropatogen).

Încă un exemplu de reacţie alergică tip III poate servi vasculita alergică în lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă.

16.3.4. Reacţii alergice tip V

Aceste reacţii din punct de vedere imunologic sunt asemănătoare cu reacţiile tip II citotoxice: ele au la baza patogeniei interacţiunea anticorpilor din umori (în liberă circulaţie) cu antigenele fixate pe membrana celulelor proprii. Diferenţa constă în faptul că antigenele celulare prezintă receptori pentru hormoni sau pentru alţi stimuli informaţionali, iar efectul final al interacţiunii receptorului celular cu anticorpii antireceptori nu este citoliza, ci stimularea funcţiei specifice a celulei la fel ca şi la acţiunea hormonului respectiv. Încă o particularitate a acestor reacţii este lipsa proceselor patochimice, acestea fiind înlocuite cu avalanşa de procese intracelulare iniţiate de excitarea receptorului şi mediate de sistemul de mesageri secunzi intracelulari (cAMP, cGMP) .

Celulele purtătoare de antigeni (receptori) pot fi B-limfocitele, macrofagii, ovocitul, tireocitele. Antigenele fixate pe membrana acestor celule sunt reprezentate respectiv prin imunoglobulinele de pe membrana limfocitelor, receptorii pentru C_3 de pe membrana macrofagului, receptorii specifici pentru tireotropină de pe membrana tireocitului ş.a. Interacţiunea anticorpilor cu receptorii membranari activizează adenilatciclaza, sinteza de AMP-ciclic şi dezlănţuie reacţii specifice pentru celula activată: blasttransformarea limfocitelor B, fagocitoza de către macrofag, mitoza ovocitului, sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni de către tireocit.

După un atare scenariu se dezvoltă hipertireoza autoimună (boala Graves), când anticorpii stimulatori activează receptorii pentru tireotropină de pe tireocite, stimulând sinteza şi secreţia în exces de hormoni tiroidieni.

16.3.5. Reacții alergice tip IV

Reacțiile alergice întârziate au la bază reacții imune celulare (hipersensibilitatea celulară) şi se manifestă peste 24–36 de ore după contactul repetat cu antigenul specific. Esența patogeniei acestor reacții este interacțiunea dintre antigen şi limfocitele T sensibilizate, care au pe suprafața membranei receptori specifici antigenului. Astfel hipersensibilitatea de tip celular (întârziat) nu este altceva, decât un proces imun celular de o intensitate exagerată – *reacție imună celulară + alterația țesuturilor.*

Patogenia generală a reacțiilor alergice de tip întârziat include procese comune pentru toate tipurile de reacții condiționate de interacțiunea alergenului cu limfocitele T sensibilizate. Reacțiile alergice de tip întârziat parcurg aceleaşi stadii descrise pentru reacțiile alergice de tip imediat cu anumite particularități.

I. *Stadiul imunologic*

Stadiul imunologic constă în declanşarea reacției imune de tip celular la prima pătrundere în organism a antigenului timusdependent. În condiții fiziologice aceasta are loc atunci, când reacțiile imune umorale sunt ineficace: la reşedința intracelulară a antigenului (de ex., în cazul în care germenele patogen este situat în celulele macroorganismului – micobacteria tuberculozei, brucela, listeria, histoplasma, fungi, virusuri). În acest caz în calitate de «alergen» evoluează macrofagele, care au fagocitat microorganismul şi exprimă pe membrana sa antigenul infecțios în complex cu antigenul propriu MHC (major histocompatibility complex). În alte cazuri în calitate de antigen serveşte însăşi celula străină – bacterii, protozoare, fungi, grefa tisulară. Hipersensibilitatea de tip întârziat se mai întâlneşte şi în cazurile, în care antigenul se formează în însăşi organismul, de ex., prin asocierea haptenului străin cu proteinele proprii, care le servesc drept suport proteic. Proprietățile generale comune pentru toți antigenii, care suscită reacții imune celulare (şi hipersensibilitate

întârziată) sunt corpuscularitatea, insolubilitatea, stabilitatea la scindare, persistența în organism.

Concret procesele imunologice în alergia de tip întârziat se desfăşoară în următoarea consecutivitate.

Antigenul timus-dependent este fagocitat de către celulele antigen- prezentatoare – macrofagi, celulele dendritice ale pielii, unde este supus procesingului şi ulterior prezentat limfocitelor T-helper. Sub acțiunea antigenului şi a interleukinei-1 sintetizată de macrofagi, T-helperii se activizează şi sintetizează interleukina-2, care, la rândul său, activizează limfocitele T-efectoare (limfocitele citotoxice). În consecință are loc blasttransformarea şi proliferarea acestora, acumularea unei populații mari de T-efectori sensibilizați de antigenul în cauză (clon imunologic). Clonul imunologic reprezintă limfocite sensibilizate, care au sintetizat şi au fixat pe membrana celulară anticorpi cu rol de receptori specifici pentru antigenul sensibilizat. La rândul lor limfocitele sensibilizate angajează în reacția alergică un număr de 50–100 ori mai mare de limfocite nesensibilizate. Ulterior o parte de limfocite sensibilizate este reținută în organele limfoide, o altă parte circulă liber în sânge. Or, starea de hipersensibilizare de tip întârziat este condiționată de prezența în organism a limfocitelor T sensibilizate, care au fixați pe membrană receptori specifici – imunoglobuline complementare alergenului, cu care au fost sensibilizate. În rest legile hipersensibilității de tip întârziat sunt similare celor pentru hipersensibilizarea de tip imediat şi, în fine, pentru reacțiile imune în genere. În lipsa contactului repetat cu antigenul sensibilizat se instalează de asemenea perioada de latență clinică, care va dura până la contactul repetat cu acelaşi antigen; dacă în decursul vieții contactul nu se repetă, reacția alergică de tip întârziat nu se manifestă şi se sfârşeşte aici.

La pătrunderea repetată a antigenului sensibilizant acesta interacționează cu limfocitele sensibilizate. Interacțiunea antigen+limfocitul T sensibilizat rezultă cu evoluarea următorului stadiu – stadiul patochimic.

II. Stadiul patochimic demarează la interacțiunea alergenului specific cu limfocitul sensibilizat şi se traduce prin eliberarea, activarea sau sinteza de mediatori ai alergiei întârziate. Or, în stadiul patochimic intervin mediatorii reacției alergice celulare. Din numărul acestora fac parte limfokinele (citokinele elaborate de limfocite), factorii chimiotactici, factorul inhibitor al migrației macrofagilor, limfotoxinele, interferonii ş.a.

Limfokinele prezintă substanțe glicoproteice, polipeptide sau proteine, majoritatea cărora nu posedă acțiune citotoxică directă, însă "atrag", acumulează şi activizează alte celule (limfocite, macrofagi, fibroblaşti, epiteliocite), care şi realizează reacția imună sau alergică (reacții mediate de celule). Interacțiunea dintre celule este efectuată de interleukine (IL). IL-1 este produsă de macrofagele stimulate de antigen şi activizează T-helperii, inclusiv şi sinteza de aceştia a IL-2; IL-2 este produsă de T-helperii activizați – ea suscită blasttransformarea, proliferarea şi maturizarea limfocitelor T şi, de asemenea, sinteza de către aceştia a gama-interferonului.

Factorii chimiotactici contribuie la imigrarea în zona reşedinței antigenului a macrofagilor, neutrofilelor, eozinofilelor, bazofilelor.

Factorul inhibitor al migrației macrofagilor imobilizează celulele emigrate în zona antigenului, reținându-le şi concentrându-le aici în număr mare; totodată acest factor activizează funcția fagocitară a celulelor.

Limfotoxinele sunt substanțe cu acțiune nespecifică, care distrug membrana celulară (atât a celulelor marcate cu antigen străin, cât şi a altor celule aflate în raza acțiunii limfotoxinelor).

Interferonul prezintă o substanță, care modulează (amplifică sau atenuează) imunitatea, fiind un factor al rezistenței nespecifice (gama-interferonul este un factor imun specific).

Din factorii citotoxici mai fac parte enzimele şi kininele.

Rezumativ, la pătrunderea repetată în organism a antigenului sensibilizant are loc interacțiunea acestuia cu receptorii de pe membrana T-limfocitelor sensibilizate şi declanşarea unei succesiuni de procese: blasttransformarea şi proliferarea limfocitelor T, inducția sintezei şi secreției limfokinelor, chimiotactismul, emigrarea şi acumularea în zona reşedinței antigenului a limfocitelor T sensibilizate, a macrofagilor, a leucocitelor polimorfonucleare. Anume desfăşurarea acestor procese necesită 24–36 de ore – atât cât durează perioada de latență a reacției alergice întârziate. Rezultanta acestor procese este inflamația proliferativă, productivă în zona antigenului, ceea ce asigură izolarea, distrugerea şi eliminarea acestuia.

III. Stadiul patofiziologic este declanşat de mediatorii eliberați sau sintetizați pe parcursul reacției alergice sau imunologice, care interacționează nu numai cu antigenul, ceea ce are semnificație protectivă, ci şi cu structurile proprii ale organismului, declanşând diferite efecte fiziopatologice (inclusiv distructive şi inflamatoare). În stadiul fiziopatologic are loc manifestarea proceselor nocive (patologice), caracteristice pentru reacțiile alergice de tip IV, care au la bază:

1) acțiunea citopatogenă directă a T-limfocitelor sensibilizate, care se sfârşeşte cu dezintegrarea celulei marcate cu antigen străin, dar mecanismul căruia nu este încă cunoscut; se ştie doar că în acest proces nu ia parte nici complementul, nici limfotoxinele;

2) limfotoxinele care alterează membrana celulară în mod nespecific;

3) enzimele lizozomale, care sunt secretate preponderent de macrofage şi exercită în special efect proteolitic;

4) reacţia inflamatoare indusă de mediatorii stadiului patochimic şi de leziunile celulare.

În cazul în care aceste mecanisme nu sunt suficiente pentru eliminarea completă a antigenului din organism, se formează o structură, care izolează antigenul în locul concentraţiei şi împiedică diseminarea acestuia în organism. Această structură-barieră se numeşte *granulom* şi constă din macrofagi, limfocite, fibroblaşti, celule epitelioide. În evoluţia sa granulomul este supus necrotizării, sclerozării, petrificării.

Hipersensibilitatea celulară stă la baza multor boli infecţioase cronice (tuberculoza, lepra, sifilisul), infecţii virale (variola, rugeola), boli micotice (candidoza, dermatomicoza, actinomicoza), invazii parazitare (coccidioza, histoplasmoza, leişmanioza, şistosomoza), sarcoidoza, boli alergo-infecţioase, boli autoimune (tireoidita autoimună), reacţiei de rejet a transplantului. În toate cazurile menţionate alteraţiile, care însoţesc procesele alergice, sunt condiţionate de hipersensibilitatea celulară faţă de agentul infecţios şi produsele vitale ale acestuia şi sunt realizate de T-limfocitele citotoxice activizate de antigenele sistemului MHC (major histocompatibility complex) de pe macrofage. De subliniat că în toate aceste cazuri are loc combinaţia de reacţii imune şi reacţii alergice, de reacţii protective şi alterative, de raportul cărora va depinde rezoluţia bolii.

Exemplu clasic de reacţie alergică celulară tip IV poate servi reacţia diagnostică la administrarea subcutană a tuberculinei, care constă în următoarele. La inocularea intracutană a tuberculinei pacientului cu tuberculoză (sensibilizat de micobacterii şi din această cauză posesor de hipersensibilitate faţă de produşii vitali ai micobacteriei) peste 48–72 de ore în locul inoculării se dezvoltă un proces inflamator proliferativ, care se manifestă

printr-o papulă cu necroză în centru. Papula constă din limfocite, monocite, macrofagi tisulari.

O altă formă de hipersensibilitate celulară este reacția de rejet a alo- sau xenotransplantului.

De rând cu formele generalizate, există şi unele forme localizate de hipersensibilitate, de ex., dermatita de contact. Dermatita de contact survine la acțiunea locală asupra pielii a unor aşa substanțe, ca sărurile de crom şi nichel, coloranții pentru păr, neomicina. Aceste substanțe pătrund în piele, unde se asociază cu antigenele proprii (probabil, celulele dendritice, care şi efectuează procesingul antigenului), formând autoantigene combinate – aceştea şi declanşează hipersensibilitatea celulară sub forma dermatitei de contact.

16.4. Hipersensibilitate nespecifică

Toate reacțiile alergice descrise anterior sunt reacții specifice, antigendependente inițiate şi menținute de un singur antigen. Concomitent există şi hipersensibilitate antigenindependentă, care în afară de faptul că nu este specifică pentru un antigen oarecare, se manifestă deja la primul contact cu substanța declanşatoare. Reacțiile de hipersensibilitate nespecifică sau *pseudoalergice* sunt aparent asemănătoare cu cele alergice adevărate, însă nu au specificitate de alergen, fiind provocate de mai mulți factori patogeni. Astfel, spre deosebire de cele adevărate, care decurg după patogenia descrisă mai sus (cu stadiile imunologic, patochimic, fiziopatologic), în reacțiile pseudoalergice lipseşte stadiul imunopatologic – imediat după alterația provocată de factorul etiologic urmează stadiul patochimic şi dereglările funcționale provocate de mediatorii eliberați. Reacțiile pseudoalergice se împart în trei grupe.

Prima grupă include reacțiile, a căror patogenie are la bază eliberarea de mediatori alergici (predominant histamina) din

mastocite sub acțiunea nespecifică a temperaturii înalte, razelor ultraviolete, razelor ionizante, antibioticelor, polizaharidelor, enzimelor, proteinelor cationice, uneori substanțelor toxice de proveniență intestinală, substanțelor chimice exogene ș.a. Efectele fiziopatologice sunt mediate de acțiunea histaminei asupra structurilor sensibile cu efecte specifice – urticaria pe piele, bronhospasmul, vasodilatația, hiperpermeabilitatea vasculară ș.a.

A doua grupă de reacții include activarea complementului pe cale alternativă nespecifică sau defecte ale complementului, care conduc la activarea spontană, nesancționată (de ex., insuficiența inhibitorului factorului C_1). Deficitul inhibitorului factorului C_1 conduce la activarea nesancționată a complementului pe cale clasică și toate efectele succesive – formarea de fragmente active C_{3a}, C_{4a}, C5a cu acțiune anafilatoxină.

A treia grupă de reacții este condiționată de dezechilibrul a celor două căi ale metabolismului acidului arahidonic (calea ciclooxigenazică și calea lipooxigenazică) cu predominarea căii lipooxigenazice și formarea excesivă de leucotriene, ceea ce se manifestă prin urticarii pe piele, hiperpermeabilitate vasculară cu edem, bronhospasm, șoc anafilactoid. Reacțiile pseudoalergice de acest tip pot fi suscitate de salicilați, analgetice din grupul pirazolonului, antiinflamatoare nesteroide. După un atare scenariu decurge așa-numitul astm bronșic aspirinic.

Un exemplu de reacție pseudoalergică experimentală este fenomenul Shwarzman. La administrarea intravenoasă a endotoxinei iepurelui, aceasta activizează nespecific complementul, se asociază cu C_{3b}, formând și fragmentele C_5–C_7, care distrug trombocitele, eliberează din acestea factorii coagulanți, ceea ce rezultă cu coagularea diseminată intravasculară a sângelui. Un alt exemplu – edemul angionevrotic ereditar de tip Quincke.

16.5. Reacţii autoimune (autoalergice)

Autoimunitatea (autoalergia) reprezintă o reacţie imună de tip umoral sau celular, declanşată contra antigenelor proprii ale organismului. Deoarece reacţiile decurg cu distrucţia propriilor ţesuturi, aceste reacţii se mai numesc autoagresive.

Etiologia şi patogenia autoimunităţii

Autoimunitatea poate fi definită ca o reacţie imunologică patologică desfăşurată contra antigenelor din componenţa corpului propriu. În aceste reacţii antigenele sunt denumite *autoantigene*, anticorpii – *autoanticorpi*, reacţia imună – *autoimună.*

Cauzele generale ale autoimunităţii sunt antigenele proprii, care intră în componenţa structurilor organismului

Autoantigenele pot fi specifice pentru specia dată, pentru individul dat (izoantigene), pentru un organ (organospecifice) sau pentru anumite organite celulare (ADN, proteine mitocondriale).

Din antigenele organospecifice, care provoacă mai frecvent autoalergia, fac parte tireoglobulina (boala respectivă autoimună se numeşte tireoidita Hashimoto), microzomii şi antigenele tireocitelor (mixedemul primar), receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor (tireotoxicoza), factorul antianemic intrinsec Kastle (anemia pernicioasă), antigenele citoplasmatice ale celulelor suprarenalelor (boala Addisson), antigenele citoplasmatice ale celulelor secretoare de steroizi (menopauza precoce), antigenele spermatozoizilor (sterilitatea masculină), antigenele citoplasmatice ale celulelor pancreatice beta (diabetul insulinodependent tip I), receptorii membranari pentru insulină (diabetul insulinorezistent tip II), beta-adrenoreceptorii (reacţii alergice de tip imediat), receptorii acetilcolinei muşchilor striaţi (miastenia), mielina (scleroza diseminată), membranele bazale ale glomerulilor renali (sindromul Goudspacher), celulele spinoase ale pielii (pemfigoidul), antigenele ochiului (oftalmita "simpatică"), eritrocitele (anemia hemolitică), trombocitele (pur-

pura trombocitopenică), leucocitele granulate (granulocitopenia), antigenele mucoasei intestinale (colita ulceroasă), imunoglobulinele A (artrita reumatoidă), acidul dezoxiribonucleic (lupus eritematosus). Deşi impunătoare, această listă nu este nici pe departe încheiată, numărul de afecţiuni autoimune completându-se mereu.

La baza patogeniei reacţiilor autoimune stau aceleaşi mecanisme, caracteristice şi pentru reacţiile fiziologice – reacţiile imune umorale şi celulare asociate cu fenomene distructive şi inflamatoare, caracteristice pentru reacţiile alergice. La fel ca şi reacţiile alergice obişnuite, reacţiile autoimune se desfăşoară după tipul reacţiilor imediate (tip II citotoxice, tip III cu complexe imune, tip V autostimulatoare) sau după tipul reacţiilor celulare întârziate – tip IV cu limfocite sensibilizate. Momentul central al patogeniei autoalergiei constă în pierderea toleranţei fiziologice faţă de antigenele proprii, în urma cărui fapt antigenele "self" (proprii) devin pentru sistemul imun "non-self" (neproprii, străine). Contra antigenelor devenite «heterogene» organismul declanşează atacul imunologic orientat spre eliminarea acestui pseudo-non-self. Or, are loc o autoagresiune, autorebeliune cu rezultate patologice, uneori fatale pentru organism.

Mecanismul exact al autoimunităţii în prezent nu se cunoaşte. Mai mult ca atât, probabil, bolile autoimune pot avea mai multe mecanisme patogenetice. În prezent sunt discutate câteva ipoteze ale patogeniei autoalergiei.

Lipsa toleranţei imunologice faţă de unele antigene normale organospecifice. Antigenele unor organe se dezvoltă ontogenetic în izolaţie de sistemul imun (organele, care posedă bariere histohematice viguroase – ochiul, creierul, testiculele ş.a.). Din această cauză clonurile de limfocite responsabile pentru recunoaşterea acestora nu sunt selectate şi eliminate, din care motiv faţă de aceste antigene sistemul imun nu elaborează toleranţă

imunologică fiziologică. Or, antigenele izolate rămân a fi ca străine, non-self, pentru sistemul imun. Atât timp, cât barierele rămân impenetrabile, contactul sistemului imun cu aceste antigene este imposibil, deoarece nici antigenele nu ies în circulația sistemică, nici celulele imunocompetente, care le-ar putea depista, nu pătrund în organ. Din această cauză şi reacția imună (alergică) nu se declanşează. În caz de violare traumatică a acestor organe, antigenele organospecifice traversează bariera şi nimeresc în mediul intern, unde sunt depistate de limfocitele clonului respectiv ca străine şi contra acestora sunt declanşate reacții imune (alergice) – oftalmita alergică, encefalita, orhita ş.a. Astfel, în aparență aceste reacții se prezintă ca absolut fiziologice, deşi cu consecințe patologice. Or, în conformitate cu prima ipoteză expusă bolile autoalergice sunt boli ale barierelor organelor şi nu ale sistemului imun, care reacționează în mod fiziologic.

Apariția clonurilor mutante de limfocite. În urma mutațiilor spontane sau induse pot reapărea clonuri de limfocite interzise, care sintetizează şi fixează pe membrană receptori pentru antigenele proprii (aceste clonuri în ontogeneză au fost eliminate). Or, în conformitate cu această ipoteză autoimunitatea ar fi o boală a sistemului imun.

Autoimunitatea ca stare de imunodeficiență. În urma defectelor genetice apar gene ale hiporeactivității imune. Aceste gene mutante nu se manifestă la persoanele heterozigote, însă la indivizii homozigoți are loc expresia hiporeactivității față de orice antigen microbian. În cazurile, în care microorganismele alterează organele izolate de barierele histo-hematice antigenele organospecifice sechestrate, izolate, față de care lipseşte toleranța imunologică fiziologică, sunt eliberate, ceea ce declanşează reacții autoalergice prin mecanismul descris mai sus. Or, în acest concept patogenia reacțiilor autoimune se prezintă dublă: imu-

nodeficiența creează condiții pentru afectarea microbiană a barierelor şi demascarea antigenelor izolate.

Imunodeficiența T-supresorilor. Toleranța fiziologică față de antigenele proprii este asigurată şi de funcția limfocitelor T-supresori, care inhibă blasttransformarea, proliferarea limfocitelor B, transformarea acestora în plasmocite şi ulterior sinteza şi hiperproducerea de anticorpi față de antigenele proprii. În lipsa sau micşorarea T-supresorilor devine posibilă reacția imunologică la propriile antigene. Acest mecanism stă, probabil, la baza lupusului eritematos, artritei reumatoide, sclerozei diseminate.

Dereglarea procesului de recunoaştere a autoantigenelor. Antigenele proprii (self) sunt recunoscute de receptorii celulelor imunocompetente, controlate de complexul major al histocompatibilității (MHC). MHC reprezintă idiotipuri sau antiidiotipuri de imunoglobuline. Elaborarea de anticorpi față de aceşti receptori celulari şi interacțiunea cu aceştia rezultă confuzii în recunoaşterea self-ului şi face posibilă declanşarea reacțiilor autoimune.

Reacția încrucişată a antigenelor. Unele antigene microbiene sunt similare după structura determinantelor antigenice cu antigenele macroorganismului. În aceste cazuri microorganismele pătrunse în macroorganism induc producția de anticorpi, care pot reacționa atât cu antigenele microbiene, cât şi în mod încrucişat cu antigenele proprii ale gazdei, ceea ce rezultă alterația țesuturilor proprii.

Modificarea structurii autoantigenelor. Sub acțiunea razelor ionizante, temperaturii ridicate, microbilor, virusurilor are loc denaturarea antigenelor proprii, față de care organismul în ontogeneză a elaborat toleranța. În consecință antigenele proprii acaparează proprietăți antigenice noi, ceea ce suscită reacția imunologică a organismului. Deocamdată rămâne neclar din ce

cauză anticorpii elaboraţi contra antigenului modificat reacţionează şi cu antigenele intacte, provocând alteraţii tisulare autoalergice, care continuă chiar şi după eliminarea din organism a antigenului denaturat.

Mecanismele ipotetice prezentate aici nu exclud unele pe altele şi este posibil ca acestea să fie prezente, în diferite combinaţii, în bolile autoalergice, deoarece ele toate includ în mod esenţial pierderea toleranţei imunologice.

Deşi toate bolile autoimune au patogenie similară, ele posedă şi anumite particularităţi.

Tireoidita Hashimoto este condiţionată de elaborarea anticorpilor contra tireoglobulinei din componenţa tireocitelor, iar reacţia imunologică activizează complementul, care şi provoacă inflamaţia şi alterarea glandei tiroide.

Anemia pernicioasă (B_{12}-deficitară) are la bază sinteza locală de anticorpi contra factorului antianemic intrinsec, care este secretat de mucoasa stomacului în sucul gastric şi care contribuie la protecţia şi absorbţia vitaminei B_{12} (factorului antianemic extrinsec). Elaborarea şi secreţia în componenţa sucului gastric a anticorpilor specifici inhibă factorul intrinsec, ceea ce rezultă malabsorbţia şi deficitul de vitamina B_{12} – astfel se instalează anemia autoimună megaloblastică (anemia Addisson-Birmier).

Alterarea barierei hemato-testiculare rezultă ieşirea în circulaţia sistemică a antigenelor spermale, ceea ce condiţionează sinteza de anticorpi antispermali, care aglutinează şi imobilizează spermatozoizii, făcându-i infertili.

În boala Goudpascher (glomerulonefrita în asociaţie cu hemoragie pulmonară) pe membrana bazală a glomerulului renal se depun imunoglobuline G şi fragmentul C3 al complementului, ceea ce provoacă glomerulonefrita.

În miastenie («slabiciune musculară») are loc sinteza de autoanticorpi contra receptorilor acetilcolinici ai membranei postsinaptice a mușchilor scheletici. Alterarea autoimună a receptorilor face membrana postsinaptică areactivă față de acetilcolină și în consecință apare pareza musculară, mișcări voluntare dificile.

Din bolile autoimune tip III cu complexe imune face parte lupusul eritematos sistemic (LES), care are la baza patogeniei producția de anticorpi față de nucleoproteidele proprii (ADN, ARN). Deoarece nucleoproteidele nu posedă specificitate de organ, anticorpii interacționează cu ADN și ARN din toate organele, din care cauză leziunile poartă un caracter sistemic, generalizat. Așa cum nucleoproteidele sunt bine solubile, iar complementul este parțial epuizat, complexul antigen-anticorp nu poate fi fagocitat și circulă îndelungat în sânge, îmbibând spațiile subendoteliale, afectând membrana bazală a capilarelor pielii, cordului, glomerulilor renali și a altor organe.

La bolile autoimune celulare tip IV se referă tireoidita, orhita, encefalita ș.a., pe parcursul cărora în organul alterat se acumulează monocite, histiocite, limfocite, celule epitelioide, alte celule efectoare, care realizează efectul direct citotoxic, citoliza prin intermediul limfokinelor și a enzimelor lizozomale.

17. Dereglările circulației sanguine regionale

17.1. Hiperemia arterială
17.2. Hiperemia venoasă
17.3. Ischemia
17.4. Embolia
17.5. Staza sanguină
17.6. Tulburările reologiei sângelui

Clasificarea, caracteristica şi funcţiile vaselor sanguine. Sistemul microcirculator include următoarele vase: arteriole, metarteriole, anastomoze arteriolo-venulare, capilare şi venule. Microcirculaţia realizează funcţia principală a hemocirculaţiei şi anume metabolismul vasculo-interstiţial.

Arteriolele constituie *vasele de rezistenţă* şi prezintă ramificaţiile terminale ale sistemului arterial cu diametrul de 80–120 μ şi structură tipică pentru artere constituită din trei straturi: endoteliu, stratul muscular bine prezentat şi adventiţiu. Arteriolele au funcţia unor valve de control, prin care este controlat pasajul sângelui în capilare. Stratul muscular al arteriolelor este bine dezvoltat şi capabil să le închidă complet. Relaxarea miocitelor vasculare conduce la dilatarea vaselor, modificând astfel fluxul sanguin în capilare în funcţie de necesităţile tisulare actuale.

Arteriolele se ramifică în *metarteriole* cu diametrul de 40–70 μ şi cu tunica musculară constituită dintr-un singur strat de miocite.

Ulterior metarteriolele se ramifică în *capilare*, la nivelul cărora stratul muscular se păstrează doar la locul de emergenţă a capilarului – sfincterul precapilar, format din 1–2 fibre musculare netede, care prin contracţie determină închiderea totală a capilarului, iar prin relaxare deschiderea sa. În rest capilarul este lipsit de tunica musculară şi de adventiţiu, stratul extern fiind reprezentat prin membrana bazală. Astfel, capilarele sunt structuri cu pereţii formaţi dintr-un singur strat de celule endoteliale aranjate pe membrana bazală. Grosimea peretelui capilar este de cca 0,5 μ, ceea ce favorizează schimbul de substanţe în ambele sensuri: capilar – interstiţiu şi invers, interstiţiu – capilar. Diametrul capilarului este de cca 4–9 μ, suficient pentru pasajul eritrocitelor. Diametrul sumar al capilarelor este de cca 800 ori mai mare decât al aortei.

Capilarele, denumite *vase metabolice*, asigură funcţia principală a sistemului vascular – schimburile lichidiene, nutritive, electrolitice, hormonale şi ale altor substanţe.

În diferite regiuni vasculare capilarele au ultrastructură diferită, deosebindu-se capilare somatice, viscerale şi sinusoidale.

În piele, musculatura scheletică şi netedă, miocard, plămâni sunt prezente *capilarele somatice,* al căror perete este alcătuit dintr-un strat continuu de celule endote-

liale, cu un număr mare de „pori" cu diametrul de 4–5 nm, permeabile pentru apă şi cristaloizii hidrosolubili, dar impermeabile pentru proteine.

Capilarele viscerale sunt caracteristice pentru rinichi, intestine, glandele endocrine – organe, unde se absoarbe o cantitate mare de apă şi substanţe dizolvate. Aceste capilare formează în perete între conexiunile celulelor endoteliale căi minuscule cu diametrul de 6–7 nm, ce conectează interiorul capilarului cu spaţiul interstiţial, denumite „fante intercelulare". Fiecare „fantă intercelulară" este întreruptă din loc în loc de proeminenţe proteice scurte, care menţin celulele endoteliale împreună. Permeabilitatea capilarelor viscerale este mai mare decât cea a capilarelor somatice.

În splină, ficat, măduva osoasă se întâlnesc *capilarele de tip sinusoidal* cu stratul de endoteliu discontinuu cu fisuri largi între celule, unde lipseşte şi membrana bazală. Această structură a capilarelor determină o permeabilitate sporită nu numai pentru apă, dar şi pentru proteine, şi chiar pentru celule sanguine. În afară de fisurile interendoteliale în însăşi celulele endoteliale mai sunt prezente vezicule mici plasmalemale, formate la una din suprafeţele celulei (bazală sau lumenală) prin absorbţia unor picături minuscule de plasmă sanguină sau lichid extracelular, transportând astfel cantităţi semnificative de substanţe prin peretele capilar în ambele sensuri.

Deoarece suprafaţa sumară a capilarelor o depăşeşte de sute de ori pe cea a arterelor, nu toate capilarele pot fi deschise concomitent (o atare situaţie ar conduce la micşorarea rezistenţei periferice vasculare şi la prăbuşirea presiunii arteriale). Starea funcţională a reţelei capilare se caracterizează prin raportul capilarelor funcţionale către cele nefuncţionale. De exemplu, în musculatura scheletică în stare de repaus funcţionează doar 20–30% din capilare. Aşadar, există o medie a ratei de flux prin fiecare pat capilar, o presiune capilară medie şi o rată medie de transfer al substanţei între sângele capilar şi lichidul interstiţial. Toate capilarele, care provin dintr-o arteriolă, formează o unitate de circulaţie terminală, care confluează într-o *venulă*, iar acestea, la rândul lor, confluează gradat în vene de calibru din ce în ce mai mare, în general superior calibrului arterei corespunzătoare.

Reglarea circulaţiei. Aparatul circulator este dotat cu un sistem complex de reglare a debitului sanguin diferit în diverse zone ale organismului uman. Debitul sanguin în vase – cantitatea de sânge ce trece printr-un anumit loc al sistemului circulator într-o perioadă de timp – este determinat de diferenţa de presiune la capetele vasului şi de rezistenţa vasculară. Totuşi procesul de reglare a circulaţiei locale se realizează în special prin modificarea lumenului vascular şi corespunzător a rezistenţei vasculare periferice (rezistenţă hidrodinamică), deoarece ea este invers proporţională cu raza vasului la puterea a patra ($R=8\eta/\pi r^4$ Om). Conform conceptului contemporan circulaţia locală este reglată prin mecanisme locale, umorale şi nervoase, în diferite organe aceste mecanisme având o pondere deosebită în reglarea tonusului vascular şi debitului sanguin.

Reglarea locală a circulaţiei periferice. Una din caracteristicile principale ale circulaţiei este capacitatea fiecărui ţesut de a-şi controla propriul debit sanguin în raport cu necesităţile actuale. Controlul local al fluxului sanguin poate fi rapid, ce produce modificări în câteva secunde sau minute în vederea menţinerii condiţiilor

tisulare adecvate şi controlul pe termen lung, cu modificări lente ale fluxului timp de zile, săptămâni sau luni. Reglarea circulaţiei sanguine locale prin mecanisme autonome şi rapide se numeşte *autoreglare*. Ea are scopul de a menţine tonusul bazal al musculaturii netede a vaselor de rezistenţă şi consecutiv rezistenţa circulaţiei şi debitul sanguin conform necesităţilor funcţionale şi metabolice. *Tonusul vascular* reprezintă starea de semicontracţie a musculaturii netede din vasele de rezistenţă, menţinut printr-o activitate intrinsecă miogenă şi care rezultă din instabilitatea polarizării membranelor celulare ale fibrelor musculare. Procesul de autoreglare se realizează prin două mecanisme: miogen şi metabolic.

Mecanismul miogen are la bază corelaţia dintre gradul de extindere a peretelui vascular de către presiunea intravasculară şi gradul de încordare a peretelui vascular: extinderea bruscă a vaselor sanguine mici de către presiunea intravasculară antrenează contracţia muşchilor netezi vasculari, în timp ce micşorarea presiunii intravasculare conduc la relaxarea miocitelor vasculare. Astfel este asigurată menţinerea debitului sanguin constant. Acest mecanism protejează vasele sanguine, în special capilarele, de creşterea excesivă a presiunii sângelui, care ameninţă cu edem vasogen şi ruperea vasului cu hemoragie. În cazul micşorării presiunii arteriale şi a gradientului proximodistal de presiune, care ar conduce la scăderea debitului sanguin, gradul de extindere a peretelui vascular scade, muşchii netezi se relaxează, antrenând dilatarea vaselor, micşorarea rezistenţei circulaţiei cu menţinerea debitului sanguin constant. Autoreglarea miogenă este mai bine exprimată în vasele renale, dar este prezentă şi în vasele encefalului, cordului, ficatului, intestinelor şi musculaturii scheletice, însă lipseşte la nivelul dermei.

Mecanismul metabolic reprezintă reglarea fluxului sanguin de către diverse substanţe, care se clasifică în trei grupe: substanţe ce se formează continuu în cadrul reacţiilor metabolice (CO_2, H^+), substanţe ce se formează în cazul micşorării debitului sanguin (acidul lactic, ADP, AMP, adenozina, K^+ extracelular) şi substanţe vasoconstrictoare (O_2), viteza acumulării sau utilizării cărora depinde de intensitatea metabolismului.

Aceste reacţii au semnificaţie homeostatică: astfel micşorarea debitului sanguin determină acumularea în ţesuturi a substanţelor ce provoacă diminuarea tonusului vascular, dilatarea vaselor şi creşterea afluxului de sânge concomitent cu oxigenul şi substanţele nutritive; fluxul sporit de sânge spre ţesuturi aduce substanţe nutritive în exces şi, în acelaşi timp, îndepărtează substanţele vasodilatatoare din ţesuturi.

Mecanismul de reglare pe termen lung constă în modificarea gradului de vascularizare tisulară (a densităţii vaselor sanguine în ţesut) prin angiogeneză sau reducţia vaselor. Astfel, atunci când metabolismul unei porţiuni de ţesut se menţine la un nivel înalt o perioadă îndelungată, angiogeneza se intensifică şi gradul de vascularizare a acestuia creşte. Atunci când metabolismul timp îndelungat este diminuat, are loc reducţia vaselor sanguine cu scăderea gradului vascularizării acestei porţiuni de ţesut. Se consideră că unul din stimulii principali, care măreşte sau reduce gradul de vascularizare în diverse condiţii, este necesarul tisular de oxigen.

Angiogeneza – dezvoltarea de noi vase sanguine – apare în special ca răspuns la acțiunea factorilor angiogenetici eliberați din țesuturile ischemiate, în țesuturi cu dezvoltare rapidă sau țesuturi cu rată metabolică crescută. Procesul de angiogeneză începe cu înmugurirea din venule mici sau ocazional din capilare, de noi vase sanguine. Prima etapă este disoluția membranei bazale a endoteliului. Aceasta este urmată de proliferarea rapidă de noi celule endoteliale, care apoi se dispun în afara pereților vasculari în cordoane lungi, direcționate spre sursa de factori angiogenetici. Celulele fiecărui cordon continuă să se dividă și se înfășoară eventual într-un tub. Apoi aceste tuburi fac contact cu altele, ce provin din alte vase donatoare, formând anse capilare, prin care începe să circule sângele. Dacă fluxul sanguin prin vasele nou-formate este suficient de mare, peretele acestora este invadat de celule musculare netede, cu transformarea în arteriole mici sau chiar artere mai mari.

Reglarea umorală. Reglarea umorală a circulației se efectuează de către substanțe biologic active, cum ar fi hormonii, ionii ș.a. Unele dintre aceste substanțe sunt formate de glande specializate și apoi eliminate în sânge (hormonii glandelor endocrine), altele sunt formate în arii tisulare ca răspuns la condițiile locale (substanțe paracrine), iar al treilea grup constituie substanțele, eliberate de terminațiile nervoase stimulate (neuromediatori). Toate aceste substanțe determină efecte locale circulatorii. Printre cei mai importanți factori umorali ce interesează funcțiile circulatorii sunt:

a) agenți vasoconstrictori – noradrenalina, adrenalina, angiotenzina, vasopresina;

b) agenți vasodilatatori – calidina, bradikinina, histamina, prostaglandinele, acetilcolina. În plus, o serie de ioni posedă acțiune vasoactivă, dilatând sau contractând vasele sanguine. De exemplu, ionii de calciu determină vasoconstricție datorită stimulării directe a musculaturii netede, ionii de potasiu și de magneziu relaxează musculatura netedă, iar ionii de sodiu și de hidrogen provoacă vasodilatație. Catecolaminele (adrenalina, noradrenalina) au efecte diferite asupra musculaturii vasculare în funcție de tipul adrenoreceptorilor (α sau β) prezenți în peretele vascular. Astfel, excitarea α-adrenoreceptorilor determină contracția musculaturii netede, iar excitarea β-adrenoreceptorilor – dilatarea acesteia. Noradrenalina acționează, în special, asupra α-adrenoreceptorilor, pe când adrenalina asupra α- și β-adrenoreceptorilor. În majoritatea vaselor sunt prezente ambele tipuri de receptori, dar numărul și raportul lor variază în diverse regiuni ale organismului. Astfel, în vasele organelor splanhnice, rinichilor, pielii, musculaturii scheletice, în care predomină α-adrenoreceptorii adrenalina provoacă vasoconstricție, iar în miocard și creier, unde predomină β-adrenoreceptorii, provoacă vasodilatare. Deși pragul de excitare a β-adrenoreceptorilor este mai mic decât al α-adrenoreceptorilor, la acțiunea agoniștilor asupra ambelor tipuri predomină efectele α-adrenoreceptorilor. Astfel, în concentrații fiziologice în aceste organe adrenalina determină vasodilatare, iar în cantități sporite vasoconstricție.

Reglarea neurogenă. Reglarea neurogenă a tonusului vascular este efectuată de către sistemul nervos vegetativ, predominant de către sistemul simpatic, însă unele regiuni vasculare sunt reglate și de sistemul nervos parasimpatic. Inervația simpatică este prezentă în toate vasele sanguine, cu excepția capilarelor, sfincterelor precapilare

şi a majorităţii metarteriolelor, însă densitatea fibrelor adrenergice şi importanţa funcţională a acestora variază în diferite zone ale sistemului vascular. Majoritatea fibrelor simpatice postganglionare sunt adrenergice, dar există şi fibre simpatice postganglionare colinergice, excitarea cărora provoacă dilatarea vaselor coronariene şi a vaselor muşchilor scheletici. Fibrele parasimpatice colinergice vasodilatatoare îşi iau începutul din nucleele vegetative ale encefalului şi din regiunea sacrală a măduvei spinării, inervând vasele encefalului, limbii, glandelor salivare, vezicii urinare, organelor sexuale externe şi rectului. Fibrele vasomotorii simpatice postganglionare se află în componenţa nervilor micşti spinali şi inervează vasele viscerelor şi ale cordului, teritoriile vasculare periferice. În condiţii normale prin fibrele nervoase simpatice se transmit perpetuu semnale vasoconstrictoare, care determină o descărcare continuă şi lentă de impulsuri în regiunea joncţiunii neurovasculare şi menţin o stare de vasoconstricţie parţială, denumită *tonus vasomotor*. Mediatorul postganglionar în sistemul simpatic vasomotor este noradreanalina, care exercită asupra receptorilor adrenergici postsinaptici de pe miocitele vasculare acţiune similară cu cea a catecolaminelor parvenite pe cale umorală, efectul fiind determinat de specificul receptorilor – alfa sau beta.

Aşadar, în prezent s-a stabilit cu certitudine că excitarea fibrelor simpatice adrenergice prin acţiune asupra alfa-adrenoreceptorilor determină constricţia vaselor periferice, pe când vasodilatarea este rezultatul diminuării influenţei simpatice vasoconstrictoare, a excitării β-adrenoreceptorilor sau a fibrelor simpatice şi parasimpatice colinergice. În acelaşi timp, inervaţia parasimpatică poate provoca vasodilatare indirect, prin modificarea metabolismului sau prin eliminarea din celule a enzimelor (kalikreina), care difundează în spaţiul intercelular şi clivează substanţe vasodilatatoare de la macromolecule (globuline), aşa cum are loc în glandele salivare şi sudoripare.

Dereglările circulaţiei regionale se traduc prin mărirea sau micşorarea debitului sanguin în organ (hiperperfuzie sau hipoperfuzie). Formele concrete al acestora sunt hiperemia arterială, hiperemia venoasă, ischemia şi staza sanguină (staza venoasă, ischemică şi capilară).

17.1. Hiperemia arterială

Hiperemia arterială reprezintă umplerea excesivă a unui organ sau porţiuni de ţesut cu sânge arterial în rezultatul afluxului sporit de sânge prin arteriolele dilatate concomitent cu mărirea perfuziei .

Etiologia. Clasificarea factorilor etiologici ai hiperemiei arteriale se efectuează în conformitate cu mai multe criterii. În funcție de origine există factori exogeni şi factori endogeni. În funcție de natura lor factorii exogeni se divid în factori mecanici (traumă mecanică, acțiunea locală a hipobariei), fizici (temperatura înaltă), chimici (acizi, baze, alcool), biologici (toxine bacteriale sau parazitare), psihogeni. La factorii endogeni se referă unii mediatori şi hormoni (acetilcolina, serotonina, histamina), metaboliții (adenozina, acidul lactic), prostaglandinele, alte substanțe biologic active (kinine). După potențialul nociv factorii, care provoacă hiperemia arterială pot fi fiziologici şi patogeni. Respectiv, în funcție de factorul etiologic şi semnificația biologică hiperemiile arteriale pot fi clasificate în hiperemie arterială fiziologică şi hiperemie arterială patologică.

Hiperemia arterială fiziologică poate fi provocată atât de factori fiziologici, cât şi de factori patogeni. Caracterul distinctiv al hiperemiei fiziologice este coerența calitativă şi cantitativă a factorului cauzal şi caracterul adaptativ, protectiv sau compensator (de ex., hiperemia la acțiunea temperaturii ridicate, hiperemia în caz de inflamație). Hiperemia patologică este hiperemia neadecvată factorului cauzal şi lipsită de caracterele biologice favorabile (de ex., hiperemia neuroparalitică survenită la trauma mecanică a nervilor vasomotori).

Patogenia. Factorul patogenetic de bază (veriga principală) al hiperemiei arteriale este dilatarea arteriolelor, care se dezvoltă prin intermediul diferitelor mecanisme patogenetice: neurogene, umorale sau metabolice.

Hiperemia arterială cu mecanism neurogen poate fi de tip neurotonic şi neuroparalitic.

Mecanismul neurotonic al hiperemiei arteriale constă în predominarea influențelor vasodilatatoare asupra celor vasoconstrictoare, ceea ce rezultă o vasodilatare. Aceasta poate fi rezul-

tatul creşterii tonusului sistemului vegetativ parasimpatic şi respectiv a nivelului acetilcolinei în sinapsele neuro-musculare de pe vase la excitarea directă a receptorilor cu proiecţie parasimpatică, a centrilor, a fibrelor preganglionare şi a ganglionilor parasimpatici intramurali de către excitanţi mecanici, fizici, chimici, biologici. Vasodilataţia poate fi şi rezultatul creşterii colinoreactivităţii vasculare, din cauza concentraţiei sporite în spaţiul extracelular a ionilor de potasiu, hidrogen ş.a. Exemple tipice de hiperemie arterială neurogenă de tip neurotonic este hiperemia feţei şi gâtului în cazul unor emoţii sau patologii ale organelor interne (ovare, cord, ficat, plămâni), hiperemia arterială de-a lungul proiecţiei nervilor intercostali în caz de neuroinfecţie cu Herpes zoster. Prin mecanismul colinergic (acţiunea acetilcolinei) se dezvoltă hiperemia arterială a glandelor salivare, limbii, organelor sexuale externe, vasele cărora au inervaţie parasimpatică. În lipsa inervaţiei parasimpatice dezvoltarea hiperemiei arteriale este condiţionată de inervaţia simpatică colinergică şi histaminergică cu M-colinoreceptori sau H_2 receptori.

Mecanismul hiperemiei neurogene de tip *neuroparalitic* are la bază vasodilatarea produsă prin diminuarea tonusului sistemului vegetativ simpatic şi respectiv a nivelului de catecolamine în sinapsele neuro-musculare ale arteriolelor. Aceasta poate fi rezultatul lezării ganglionilor, fibrelor postganglionare sau a terminaţiunilor nervoase simpatice în traume sau intervenţii chirurgicale. Un alt mecanism al dezvoltării hiperemiei arteriale neuroparalitice poate fi micşorarea adrenoreactivităţii vasculare din cauza modificărilor fizico-chimice în focarul inflamator (de ex., acidoza tisulară diminuează efectele vasoconstrictorii ale catecolaminelor). Deoarece inervaţia simpatică este responsabilă de tonusul vascular, la micşorarea sau întreruperea influenţei ei asupra vaselor tonusul vascular scade şi sub acţiunea presiunii intravasculare vasele se dilată. Astfel se instalează hiperemia ar-

terială. Hiperemia arterială neurogenă de tip neuroparalitic poate fi provocată şi pe cale farmacologică prin utilizarea ganglioblocatorilor (guanetidina, trimetafanul), care întrerup propagarea impulsurilor spre periferie la nivelul ganglionilor simpatici sau prin blocarea terminaţiunilor nervoase simpatice cu preparate simpatolitice (rezerpina) şi α-adrenoblocatori (fentolamina, prazozinul). În acest caz se blochează canalele lente potenţial dependente de calciu, ceea ce împiedică pătrunderea acestui element din spaţiul extracelular în miocitele vasculare în direcţia gradientului electrochimic şi astfel contracţia miocitelor la acţiunea noradrenalinei devine imposibilă.

Mecanismul neuromioparalitic constă în epuizarea rezervelor de catecolamine în veziculele terminaţiunilor nervoase simpatice cu micşorarea tonusului fibrelor musculaturii netede ale arteriolelor sau în caz de compresie îndelungată a vaselor (de ex., în ascită). O altă cauză este micşorarea reactivităţii structurilor adrenoreactive ale vaselor sanguine în condiţii de acidoză tisulară, sau în prezenţa altor substanţe vasoactive antagoniste, de ex., a histaminei.

Mecanismul umoral al hiperemiei arteriale constă în creşterea într-o anumită regiune a concentraţiei substanţelor biologic active vasodilatatoare (histamina, adenozina, prostaglandine, kinine) sau creşterea reactivităţii vasculare către aceste substanţe, de exemplu în cazul creşterii concentraţiei potasiului extracelular.

Mecanismul metabolic al hiperemiei arteriale constă în dilatarea arteriolelor în rezultatul acţiunii directe asupra musculaturii netede a vaselor a produşilor metabolismului tisular, care micşorează tonusul vascular, indiferent de influenţele nervoase. Astfel, chiar şi denervarea totală a unei porţiuni de ţesut sau organ nu preîntâmpină instalarea hiperemiei arteriale metabolice. Un rol important în creşterea fluxului sanguin în acest caz se

atribuie produşilor metabolismului tisular: creşterea concentraţiei ionilor de hidrogen cu acidoză, acumularea de dioxid de carbon, adenozindifosfat, acid lactic ş.a., care micşorează tonusul vascular, cresc sensibilitatea miocitelor vasculare către adenozină, facilitează disocierea oxihemoglobinei.

În funcţie de procesele biologice, în care se dezvoltă, hiperemia arterială poate fi funcţională, reactivă, adaptativă, colaterală, disvegetativă (predominarea tonusului sistemului parasimpatic – parasimpaticotonie sau simpatoplegie), psihoemoţională, inflamatoare, alergică, în hiperkaliemie, acidoză ş.a.

Hiperemia arterială funcţională reprezintă dilatarea arteriolelor cu creşterea afluxului de sânge arterial spre organele cu funcţie intensă (hiperemia pancreasului în timpul digestiei, a muşchilor scheletici în efort fizic, a encefalului în efort psihic, a rinichiului la suprasolicitare funcţională ş.a.). Hiperemia arterială funcţională se dezvoltă prin intermediul mecanismelor patogenetice metabolice şi umorale. De exemplu, în encefal şi muşchi vasodilatarea se datorează preponderent acţiunii produşilor metabolismului tisular; depolarizarea membranei citoplasmatice la contracţia fibrelor musculare striate este asociată de eliminarea potasiului intracelular în spaţiul interstiţial, de unde potasiul eliminat difundează în celulele musculaturii netede, determinând micşorarea potenţialului de repaus (depolarizare), inhibiţia ulterioară depolarizantă cu relaxarea miocitelor vasculare, scăderea tonusului vaselor, dilatarea acestora şi intensificarea fluxului sanguin.

Un rol important în patogenia hiperemiei arteriale funcţionale aparţine şi factorilor umorali. De exemplu, hormonii gastrici şi intestinali acţionează asupra vaselor tractului gastrointestinal provocând vasodilatare proporţională cu necesităţile funcţionale. Astfel, secretina contribuie la dilatarea vaselor musculaturii stomacului, colecistokinina dilată vasele intestinale, iar

glucagonul posedă acțiune directă asupra vaselor arteriale hepatice.

La instalarea hiperemiei arteriale funcționale participă și factorii mecanici, de exemplu, comprimarea vaselor în timpul contracției musculare determină micșorarea tonusului vascular al arteriolelor mușchilor scheletici, ceea ce contribuie la dilatarea neuromioparalitică.

Semnificația biologică a hiperemiei arteriale funcționale este ajustarea asigurării metabolice a organului la gradul de activitate prin modificarea debitului sanguin.

Hiperemia arterială reactivă are la bază mecanisme patogenetice metabolice și umorale și este în legătură directă cu modificările chimice în țesuturile ischemiate. Dilatarea vaselor se datorează acțiunii produșilor metabolismului tisular (CO_2, acidul lactic, adenozina, ioni). La creșterea fluxului sanguin concomitent cu mecanismul metabolic mai participă și mecanismul miogen de autoreglare a debitului sanguin. În perioada ischemică are loc diminuarea circulației sanguine și a presiunii intravasculare, ceea ce micșorează tonusul vascular. La reperfuzie restabilirea presiunii intravasculare provoacă o extindere a peretelui vascular hipotonic cu afluxul abundent de sânge – apare hiperemia arterială reactivă. De menționat că în caz de obturare a unei vene, când presiunea intravasculară se menține la nivel normal, aceste reacții lipsesc.

Semnificația biologică a hiperemiei arteriale reactive constă în recuperarea prejudiciilor metabolice instalate în ischemie: hipoxia, hipercapnia, acidoza, deficitul de energie, reparația structurilor lezate ș.a.

Alte tipuri de hiperemie arterială (hiperemia arterială inflamatorie, alergică, acidotică, în hiperkaliemie, colaterală) sunt expuse în compartimentele respective.

Manifestările hiperemiei arteriale constau din modificările hemodinamice, limfodinamice, metabolice paralel cu echivalentele lor externe.

Modificările hemodinamicii şi limfodinamicii regionale:

a) dilatarea vaselor arteriale sub acţiunea factorului cauzal, creşterea afluxului şi presiunii hidrostatice a sângelui în arteriolele, capilarele şi venulele derivate din vasele dilatate;

b) creşterea vitezei lineare şi volumetrice a torentului sanguin (cantitatea de sânge ce trece printr-o porţiune a vasului într-o unitate de timp) din cauza lumenului mărit al vaselor; creşterea debitului sanguin prin organ – hiperperfuzie ;

c) creşterea presiunii sângelui în microvase, dilatarea arterelor mici şi arteriolelor; pulsarea vaselor arteriale de calibru mic, în care mişcarea torentului sanguin în condiţii obişnuite este uniformă;

d) creşterea numărului de vase funcţionale şi intensificarea reţelei vasculare în regiunea hiperemiată pe fundalul creşterii afluxului de sânge şi intensificării microcirculaţiei;

e) creşterea vitezei filtraţiei transcapilare ca rezultat al măririi presiunii hidrostatice a sângelui în capilare concomitent cu micşorarea resorbţiei; mărirea volumului lichidului interstiţial;

f) intensificarea limfogenezei şi limfocirculatiei.

Modificările metabolismului tisular:

a) micşorarea diferenţei arterio-venoase a presiunii oxigenului – „arterializarea" sângelui venos în urma accelerării vitezei şi reducerii timpului de circulaţie a eritrocitelor prin vasele metabolice;

b) mărirea aportului şi consumului de oxigen şi substanţe nutritive concomitent cu evacuarea completă şi rapidă a deşeurilor metabolice ca rezultat al hiperperfuziei ;

c) intensificarea proceselor metabolice oxidative în regiunea hiperemiată;

d) intensificarea energogenezei, acumularea în celulele țesutului hiperemiat a substanțelor macroergice şi nutritive;

e) mărirea potențialului energetic şi funcțional al organului;

f) creşterea reactivității şi rezistenței țesuturilor hiperemiate la acțiuni nocive.

Manifestările exterioare ale hiperemiei arteriale:

a) eritem difuz ca rezultat al dilatării vaselor arteriale în zonă, a intensificării rețelei vasculare, afluxului sporit de sânge bogat în oxihemoglobină şi "arterializării" sângelui venos;

b) creşterea temperaturii locale, ce rezultă atât din afluxul sporit de sânge arterial, cât şi din intensificarea metabolismului şi proceselor de energogeneză;

c) tumefierea neînsemnată a porțiunii hiperemiate în rezultatul supraumplerii organului cu sânge şi intensificării filtrației şi limfogenezei;

d) creşterea turgorului tisular ca rezultat al hidratării optime consecutiv supraumplerii cu sânge şi limfă a țesutului.

Consecințele. Atât hiperemia arterială fiziologică, cât şi cea, care acompaniază diferite procese patologice, poate avea consecințe favorabile şi nefavorabile pentru organism. Astfel, consecințele favorabile ale hiperemiei arteriale sunt:

a) asigurarea condițiilor optime pentru intensificarea eventuală a funcției specifice a organului sau țesutului;

b) stimularea funcțiilor nespecifice bazale în țesuturi (multiplicarea celulară, regenerarea, procesele reparative, procesele anabolice plastice, troficitatea, reacțiile protective şi rezistența locală, limfogeneza şi drenajul țesutului ş.a.;

c) asigurarea plastică şi energetică a proceselor de hipertrofie şi hiperplazie. Efectele benefice sunt confirmate şi prin eficacitatea curativă a hiperemiei arteriale provocate în organele afectate prin diverse procedee curative, de exemplu comprese, sina-

pisme, proceduri fizioterapeutice, administrarea preparatelor farmacologice vasodilatatoare.

Consecinţe nefavorabile pot surveni atât în cazul hiperemiei arteriale fiziologice, cât şi celei din cadrul proceselor patologice. Astfel, dilatarea excesivă a vaselor creierului pe fundalul unor afecţiuni vasculare cum ar fi ateroscleroza, se poate complica cu ruperea peretelui vascular şi apariţia hemoragiei în encefal (ictus hemoragic). Creşterea fluxului de sânge spre musculatura scheletică la efort fizic pronunţat sau spre alte organe în caz de hiperemie arterială funcţională, determină o redistribuire a sângelui în organism cu micşorarea debitului sanguin şi tulburări circulatorii la nivelul encefalului, manifestându-se prin lipotimie şi sincopă. Hiperemia arterială în focarul inflamator, pe lângă consecinţele benefice, poate antrena diseminarea germenului patogen în alte organe.

Semnificaţia biologică. În majoritatea cazurilor hiperemia arterială este însoţită de hiperperfuzie a organului cu ameliorarea şi intensificarea metabolismului tisular, a troficităţii, rezistenţei, capacităţilor reparative şi funcţiei organului, constituind o reacţie de adaptare, protecţie, compensare sau reparaţie.

17.2. Hiperemia venoasă

Hiperemia venoasă reprezintă umplerea excesivă a unei porţiuni de ţesut sau organ cu sânge venos în rezultatul refluxului dificil prin vene concomitent cu micşorarea perfuziei.

Etiologia. Efectul general al acţiunii factorilor etiologici comun pentru oricare tip de hiperemie venoasă este rezistenţa mecanică crescută în calea efluxului sângelui din organ sau ţesut. Aceasta poate fi rezultatul micşorării gradientului de presiune artere – vene, micşorării forţei de aspiraţie a cutiei toracice, micşorării lumenului venos (compresie, obturare, obliterare), modificarea structurii şi capacităţilor mecanice ale venelor.

Micşorarea gradientului de presiune artere-vene este rezultatul afectării cordului cu diminuarea funcţiei de pompă a ventricolului drept sau stâng cu hiperemie venoasă respectiv în circulaţia mare sau mică, diminuarea compleanţei cordului şi limitarea umplerii diastolice a ventriculelor în pericardite exsudative. Aceasta determină micşorarea presiunii arteriale concomitent cu creşterea presiunii venoase centrale, ceea ce micşorează gradientul de presiune artere-vene şi face dificil returul sângelui prin vene spre cord.

Micşorarea forţei de aspiraţie a cutiei toracice survine la creşterea presiunii intratoracale în tumori mediastinale, pleurezii, hemotorax, pneumotorax ş.a. În condiţii normale presiunea sângelui în porţiunile toracale ale venelor mari este negativă relativ cu cea atmosferică. Creşterea presiunii intratoracale măreşte presiunea în vene, care devine excesivă (pozitivă), îngreuind returul venos spre cord.

Micşorarea lumenului venos prin *compresie* poate fi cauzată de o tumoare, cicatrice, edem, ligaturare, care comprimă direct vena mărind rezistenţa opusă torentului sanguin. *Obturarea* lumenului venei mai frecvent este posibilă cu tromb. Diferite procese patologice localizate în peretele venei (inflamaţie, sclerozare, depuneri de substanţe) conduc la *obliterare* – îngroşarea peretelui paralel cu îngustarea lumenului venei, ceea ce măreşte rezistenţa mecanică opusă returului venos spre inimă.

O altă cauză poate fi *insuficienţa constituţională a elasticităţii* peretelui venos, ce se manifestă mai frecvent în venele membrelor inferioare şi duce la dilatarea treptată a venelor, insuficienţă valvulară relativă, reţinerea sângelui în vene cu creşterea presiunii hidrostatice în ele. Aceasta împiedică refluxul sângelui din ţesuturi şi conduce la instalarea hiperemiei venoase.

În condiţiile blocării refluxului sângelui prin venele magistrale are loc dilatarea venelor colaterale cu fenomene de hipere-

mie venoasă. Astfel, în ciroză hepatică este blocată circulația sângelui din vena portă în venele hepatice cu hipertensiune portală. În aceste condiții se deschid anastomozele porto-cavale cu creşterea afluxului de sânge prin venele paraombilicale, esofagiene, venele rețelei splenice şi hemoroidale inferioare, instalându-se o hiperemie venoasă semnificativă în aceste regiuni.

Patogenie. Factorul patogenetic principal (veriga principală) ce stă la baza dezvoltării tuturor modificărilor ulterioare ale hiperemiei venoase este reducerea refluxului venos şi hipoperfuzia organului. Aceasta determină toate procesele consecutive şi manifestările hiperemiei venoase: dereglările hemodinamicii, limfogenezei şi limfodinamicii locale, tulburarea proceselor metabolice, modificările structurii şi funcției organului.

Manifestări. Dereglările hemodinamicii, limfogenezei şi limfodinamicii locale:

a) diminuarea refluxului sanguin din organ sub acțiunea directă a factorului etiologic concomitent cu menținerea temporară a afluxului arterial spre organ;

b) acumularea excesivă a sângelui în compartimentul venos şi capilar al modulului microcirculator, creşterea presiunii intravasculare;

c) micşorarea afluxului arterial, al vitezei lineare şi volumetrice cu reducerea debitului sanguin; paralel creşte şi presiunea hidrostatică în capilare şi vene;

d) intensificarea rețelei vasculare din cauza dilatării vaselor şi supraumplerii lor cu sânge;

e) intensificarea procesului de filtrație transmurală în capilare şi venule ca rezultat al creşterii presiunii efective de filtrație;

f) diminuarea procesului de rezorbție interstițiu-vas şi acumularea în exces a lichidului interstițial cu creşterea presiunii mecanice în țesut;

g) hemoconcentrația în vasele regiunii hiperemiate cu mărirea hematocritului, a vâscozității sângelui, cu agregarea celulelor sanguine şi coagularea sângelui;

h) intensificarea limfogenezei ca rezultat al tranziției abundente interstițiu – capilar limfatic;

i) diminuarea refluxului limfei din organ ca rezultat al comprimării vaselor limfatice de presiunea mecanică mărită;

j) formarea edemului ca consecință a creşterii presiunii hidrostatice a sângelui în vase, a hiperpermeabilității vasculare în condiții de hipoxie, acidoză şi extinderii mecanice a peretelui vascular, precum şi a hiperosmolarității interstițiale în regiunea hiperemiată.

Modificările metabolice:

a) *diminuarea* aportului de oxigen şi substanțe nutritive – *hipoxia şi hiponutriția;*

b) *tulburarea schimbului capilaro-interstițial de gaze* în zona cu hiperemie venoasă ca consecință a edemului;

c) *diminuarea proceselor metabolice oxidative şi a energogenezei;*

d) *intensificarea proceselor catabolice anaerobe* cu acumularea metaboliților intermediari acizi – *acidoza metabolică;*

e) *dereglări calitative ale metabolismului* cu acumularea de produse intermediare – acid lactic, corpi cetonici, produşi ai proteolizei;

f) *diminuarea funcției* organului hiperemiat, reducerea capacităților adaptative, compensatoare, protective şi reparative;

g) *leziuni celulare* hipoxice, hiponutritive, hipoenergetice şi acidotice; necroza cu reducerea populației celulare; scleroza – substituirea țesutului specific cu țesut conjunctiv.

Manifestări externe:

a) înroşirea cu nuanţă *cianotică a* regiunii hiperemiate datorită supraumplerii vaselor cu sânge venos bogat în hemoglobină redusă şi carbohemoglobină;

b) *tumefierea* organului sau porţiunii de ţesut din cauza edemului;

c) *micşorarea temperaturii locale* ca consecinţă a reducerii afluxului sângelui arterial şi diminuării metabolismului tisular şi energogenezei;

d) hemoragii ca rezultat al extinderii excesive a peretelui venos şi ruperea acestuia;

Consecinţe. Consecinţele locale ale hiperemiei venoase de orice origine au caracter biologic negativ şi sunt condiţionate de hipoperfuzie, hipoxie, hiponutriţie, hipoenergizarea şi dismetabolismul organului. Principalele consecinţe ale hiperemiei venoase sunt:

a) staza venoasă;
b) leziunile celulare hipoxice, hipoenergetice, dismetabolice;
c) necroza;
d) inflamaţia;
e) atrofia;
f) sclerozarea organului.

Concomitent cu modificările locale, hiperemia venoasă cu caracter generalizat poate provoca şi tulburări ale hemodinamicii sistemice cu consecinţe grave. Mai frecvent aceste tulburări apar în cazul obturării venelor colectoare de calibru mare – vena portă, vena cavă inferioară. Acumularea şi reţinerea sângelui în aceste rezervoare venoase (până la 90% din sângele disponibil) determină reducerea returului venos spre cord, o scădere gravă a debitului cardiac şi a presiunii arteriale (insuficienţă circulato-

rie vasogenă, colaps) micşorarea d. bitului sanguin în organe de importanţă vitală, în special în creier (sincopă).

Semnificaţia biologică. Hiperemia venoasă poartă un caracter biologic cert negativ. Din această cauză hiperemia venoasă necesită înlăturarea obstacolului din calea refluxului sângelui şi restabilirea hemocirculaţiei. Pentru recuperarea structurilor lezate şi restabilirea funcţiilor dereglate în urma hiperemiei venoase este necesară lichidarea factorilor patogenetici principali: hipoperfuzia, hipoxia, hiponutriţia, acidoza şi tulburările metabolice.

17.3. Ischemia

Ischemia reprezintă tulburarea circulaţiei sanguine periferice în rezultatul diminuării sau întreruperii afluxului de sânge concomitent cu hipoperfuzia organului.

Etiologie. Efectul general propriu tuturor factorilor etiologici al ischemiei este micşorarea lumenului arterei aferente, diminuarea debitului sanguin, hipoperfuzia organului. Ischemia poate fi provocată de diverşi factori patogeni. După originea lor factorii etiologici ai ischemiei se clasifică în *exogeni şi endogeni.* După natura lor factorii cauzali ai ischemiei pot fi: *mecanici, fizici* (temperatură scazută), *chimici* (nicotina, efedrina, mezatonul), substanţe biologic active (catecolamine, angiotenzina II, prostaglandinele F, vasopresina), *biologici* (toxinele microorganismelor ş.a.).

Patogenia. În patogenia ischemiei se deosebesc trei mecanisme principale ale micşorării afluxului de sânge spre organ sau ţesut: neurogen, umoral şi mecanic.

În funcţie de factorul etiologic şi mecanismele patogenetice ischemia poate fi:

a) *neurogenă* sau angiospastică, rezultat al spasmului arterial la creşterea tonusului inervaţiei simpatice;

b) *prin obturare*, când lumenul vascular este redus din cauza unui tromb, embol sau placă ateromatoasă;

c) *prin compresie,* la comprimarea vaselor arteriale din exterior de către o tumoare, cicatrice, ligatură ş.a.;

d) *prin redistribuire* a circulaţiei sanguine ca rezultat al creşterii afluxului de sânge spre alte regiuni ale organismului. În funcţie de durată ischemia se clasifică în *acută* şi *cronică.*

Mecanismul neurogen al ischemiei se traduce prin angiospasmul de lungă durată instalat pe cale neuro-reflexă.

Angiospasmul neurogen este rezultatul dezechilibrului vegetativ cu predominarea acţiunii vasoconstrictoare a sistemului vegetativ simpatic asupra arteriolelor în raport cu cele vasodilatatoare parasimpatice. Aceasta se poate întâlni la creşterea tonusului sistemului nervos simpatic şi respectiv a influenţelor simpatice asupra vaselor.

Un alt mecanism al vasoconstricţiei poate fi creşterea adrenoreactivităţii peretelui arteriolelor, determinată de creşterea concentraţiei ionilor de sodiu şi calciu în celulele peretelui arteriolelor, mecanism denumit şi *neurotonic*. Acest mecanism de vasoconstricţie se întâlneşte şi la excitarea centrului vasomotor, în arahnoidite, traume sau tumori ale măduvei spinării.

Spasmul vascular poate surveni pe cale reflexă la acţiunea excitanţilor fizici, chimici, biologici sau în caz de excitaţii dureroase puternice. Ischemia angiospastică survine şi la excitarea directă a aparatului vasoconstrictor la fel ca şi spasmul reflex provocat de factori psihogeni sau în emoţii (frică, supărare ş.a.).

Excitarea receptorilor organelor interne (intestine, căile biliare, vezica urinară, uter) declanşează prin mecanismul reflexelor viscero-viscerale spasmul vascular în alte organe. Astfel, colecistita sau colica biliară acută poate fi însoţită de accese de coronarospasm cu stenocardie.

Constricția vaselor coronariene poate fi cauzată și de excitarea baroreceptorilor gastrici (reflexul gastrocoronarian), excitarea îndelungată a duodenului. Diverse zone cu ischemie și chiar necroză pot apărea la distanță de locul acțiunii directe a factorului patogen, de exemplu vasoconstricția și necroza masivă a cortexului renal la o lezare locală a rinichilor, spasmul arterelor aferente ale glomerulilor renali cu anurie după intervenții chirurgicale la vezica urinară, ischemia și formarea de ulcere acute în stomac și duoden în traume ale sistemului nervos central sau în arsuri masive.

Efectul de vasoconstricție poate fi și rezultatul diminuării influențelor vasodilatatoare, în special a tonusului inervației parasimpatice (de exemplu, la alterarea ganglionilor parasimpatici intramurali sau a trunchilor nervoși în inflamație, traumă mecanică, proces tumoral sau manipulații chirurgicale). Această varietate a mecanismelor neurogene se mai numește "neuroparalitică".

La baza *mecanismului umoral* stă acțiunea asupra vaselor organului sau țesutului a substanțelor endogene cu acțiune vasoconstrictoare, cum ar fi angiotenzina II, prostaglandinele din grupul F, tromboxanul A_2, catecolaminele. Eliberarea mai intensă a catecolaminelor din stratul medular al suprarenalelor se observă în caz de stres. Efect similar vasoconstrictiv are și micșorarea colinoreactivității peretelui arteriolelor.

Micșorarea afluxului de sânge spre organe sau țesuturi poate fi și rezultatul apariției unui obstacol mecanic în calea sângelui prin artere, ceea ce crește rezistența vasculară, micșorează semnificativ lumenul vasului și concomitent debitul sanguin. Obstacolul mecanic poate fi cauză a compresiei, obturării sau obliterării arterei. Comprimarea din exterior a vaselor poate fi exercitată de o tumoare, cicatrice, edem, garou. Ischemia prin compresie a encefalului se instalează, de exemplu, la creșterea

presiunii intracraniene. Obturarea lumenului vascular poate fi cauzată de către un tromb, embol, agregate eritrocitare. Deseori ischemia obturativă este agravată de componentul angiospastic.

Obliterarea peretelui arterial prin tumefierea, inflamația, sclerozarea sau îmbibarea peretelui vascular cu mase ateromatoase. Endarterita obliterantă, periarterita nodulară sunt de asemenea cauze, care micşorează lumenul vascular şi reduc fluxul sanguin.

Micşorarea afluxului de sânge spre unele organe poate fi rezultatul redistribuirii sângelui în organism, de exemplu ischemia encefalului la înlăturarea lichidului din cavitatea peritoneală în ascită, unde în rezultatul hiperemiei reactive se îndreaptă o cantitate sporită de sânge.

Manifestările. Ischemia se manifestă prin dereglări hemodinamice, metabolice, funcționale şi modificări structurale ale organului ischemiat.

Dereglări hemodinamice:

a) îngustarea lumenului arterei provocată de acțiunea directă a factorului patogen cu diminuarea debitului sanguin – *hipoperfuzie* ;

b) micşorarea vitezei volumetrice a circulației sanguine, micşorarea umplerii vaselor organului cu sânge;

c) micşorarea presiunii hidrostatice a sângelui în regiunea vasculară situată distal de obstacol;

d) micşorarea rețelei vasculare ca rezultat al depleției de sânge în urma opririi afluxului sanguin şi transformării capilarelor sanguine în capilare plasmatice;

e) micşorarea procesului de filtrație transcapilară concomitent cu intensificarea resorbției lichidului interstițial;

f) diminuarea limfogenezei;

Dereglări metabolice:

a) micşorarea aportului de oxigen şi substanţe nutritive spre organul ischemiat (*hipoxia, hiponutriţia*);

b) reducerea metabolismului şi energogenezei oxidative (*hipoenergogeneza*);

c) intensificarea metabolismului anaerob cu acumularea de metaboliţi intermediari acizi (*acidoza metabolică*);

d) reducerea rezervelor de substanţe nutritive şi macroergice;

e) dereglări funcţionale ale organului ischemiat (*hipofuncţia*);

f) leziuni celulare hipoxice, acidotice, dismetabolice;

g) necroza, inflamaţia, sclerozarea, atrofia organului.

Manifestări exterioare:

a) *paloarea* ţesutului ischemiat, ca rezultat al micşorării afluxului de sânge;

b) *micşorarea temperaturii locale* din cauza afluxului redus de sânge, diminuării metabolismului şi energogenezei;

c) *micşorarea în volum* a organului sau ţesutului din cauza micşorării umplerii cu sânge, a volumului lichidului interstiţial şi a limfei, deshidratării celulelor;

d) *diminuarea turgescenţei cutanate ca* consecinţă a umplerii reduse cu sânge a ţesutului;

e) *durere locală şi parestezii* ca rezultat al hipoxiei şi excitării terminaţiunilor nervoase.

Consecinţe. Consecinţe directe locale ale ischemiei sunt: a) staza ischemică; b) leziuni celulare; c) distrofii celulare; d) necroza; e) inflamaţia; f) sclerozarea.

Un rol important în evoluţia ischemiei şi determinarea consecinţelor acesteia îl are *circulaţia sanguină colaterală,* efectuată paralel cu circulaţia sanguină magistrală. Colateralele în diferite organe se deosebesc prin tipul vaselor (arteriale, venoa-

se, capilare), tipul anastomozării (anastomoze laterale, terminale), calibrul sumar al acestora comparativ cu diametrul vasului magistral.

Din punct de vedere *funcțional* colateralele se clasifică în:

a) colaterale *absolut suficiente* – lumenul tuturor colateralelor în sumă este egal cu lumenul vasului obturat şi circulația se restabileşte complet (de ex., în musculatura scheletică, intestine);

b) *relativ suficiente* – lumenul colateralelor în sumă este cu mult mai mic decât lumenul vasului obturat şi circulația se restabileşte parțial (de ex., în plămâni);

c) *absolut insuficiente* – circulația colaterală se realizează numai la nivelul capilarelor şi în cazul unui obstacol în vasul magistral circulația nu poate fi restabilită (de ex., în miocard).

Apariția necrozei de pe urma ischemiei depinde şi de sensibilitatea țesutului la hipoxie. Astfel, în encefal necroza survine peste câteva minute după ocluzia vasului, pe când în musculatura scheletică, oase şi alte țesuturi doar peste câteva ore, ceea ce se explică prin necesitățile energetice mai mici ale acestor organe.

În normă în stare de repaus circulația magistrală este suficientă şi vasele colaterale nu funcționează. Deschiderea vaselor colaterale depinde de următorii factori:

a) diferența de presiune dintre regiunile proximale şi distale obstacolului;

b) hipoxia şi acumularea în zona ischemiată a substanțelor metabolice şi biologic active cu acțiune vasodilatatoare (adenozina, acetilcolina, kinine ş.a.);

c) activarea urgentă a mecanismelor parasimpatice locale de reglare a debitului sanguin, ce determină dilatarea colateralelor.

Semnificația biologică. Ischemia poartă un caracter biologic negativ cu consecințe grave pentru organul ischemiat: inflamația, distrofia, necroza, fibrozarea.

17.4. Embolia

Una din cauzele frecvente ale ischemiei este procesul patologic denumit embolism.

Embolia este prezența și vehicularea prin vasele sanguine a particulelor străine endogene sau exogene, care obturează lumenul vascular și dereglează circulația sanguină.

Etiologie. După originea embolului embolia poate fi *exogenă și endogenă.* Embolii exogeni pătrund în curentul sanguin din mediul ambiant. Din acest grup face parte embolia *aeriană, gazoasă, microbiană, parazitară și cu corpi străini.* În cazul emboliei endogene embolul se formează în interiorul organismului din substanțe proprii ale organismului. Se deosebesc următoarele tipuri de embolie endogenă: *embolia cu tromb, tisulară, lipidică, celulară, cu lichid amniotic și ateromatoasă.*

În funcție de localizarea embolului se evidențiază *embolia circulației mari, embolia circulației mici* și *embolia venei portă.*

Embolia se mai clasifică după direcția vehiculării embolului în *ortogradă, retrogradă* și *paradoxală.*

Patogenia. Mecanismul formării și evoluției diferitelor forme de embolii este diferit și depinde de originea și proprietățile embolului, vasul obturat, calea de vehiculare a embolului.

Embolia aeriană reprezintă obturarea lumenului vascular cu aer atmosferic. Pătrunderea aerului în circulația sanguină devine posibilă în cazul traumatizării venelor mari magistrale (jugulară, subclaviculară), a sinusurilor venoase ale craniului. În aceste vene presiunea sângelui este mai mică decât cea atmosferică, iar pereții vasculari sunt fixați de țesuturile adiacente și la ruperea lor nu colabează, din care cauză aerul atmosferic este aspirat în

vase. Bulele de aer sunt vehiculate cu torentul sanguin şi parvin prin atriul drept până în ventriculul drept, iar de aici sunt propulsaţi în circulaţia mică unde obturează lumenul ramificaţiilor arterelor pulmonare în conformitate cu diametrul embolului. Obturarea a $^{2}/_{3}$ din capilarele pulmonare provoacă moartea.

În barotraumele pulmonare cauzate de către unda explozivă sau în condiţii de hipobarie, dilatarea bruscă a aerului din alveole provoacă ruperea lor, iar aerul pătrunde în vase prin septurile alveolocapilare lezate, fiind vehiculat în circulaţia mare. Rareori embolia aeriană poate fi o complicaţie în naşteri sau avorturi, când aerul poate pătrunde în sinusurile venoase placentare la contracţia musculaturii uterului.

Embolia aeriană poate fi şi iatrogenă la efectuarea incorectă a unor manipulări medicale, cum ar fi administrările intraarteriale ale medicamentelor, transfuzii de sânge, investigaţii radiologice angiografice.

Embolia microbiană este consecinţă a pătrunderii din focarul inflamator septic în circulaţie a microorganismelor, care obturează lumenul vascular şi determină apariţia focarelor infecţioase metastatice în diferite organe. Această formă de embolie mai des se dezvoltă la liza septică a trombului, de aceea este caracteristică şi pentru circulaţia mică şi pentru circulaţia mare, iar în locul obturării vasului se formează un focar purulent.

Embolia parazitară survine în cazul când diverşi paraziţi (helminţi) străbat peretele vascular şi nimeresc în circulaţia sanguină, ceea ce poate determina obturarea unui vas, dar şi generalizarea invaziei parazitare cu dezvoltarea altor paraziţi în diferite organe.

Embolia cu corpi străini este o formă ce se întâlneşte mai rar şi doar în cazurile de traume cu arme de foc, când glontele, schija sau alte obiecte străine nimeresc în interiorul vasului şi-l obturează. Masa acestor obiecte de regulă este mare, de aceea

ele parcurg o distanță mică, de exemplu de la vena cavă în ventriculul drept.

Embolia gazoasă reprezintă obturarea lumenului vaselor cu bule de gaze (oxigen, azot), care se formează în sânge la micşorarea solubilității gazelor şi este factorul patogenetic de bază al bolii de cheson sau decompresiei la înălțime – la trecerea de la hiperbarie la presiune atmosferică mai mică (decompresie) sau la trecerea bruscă de la presiunea atmosferică normală la presiune scăzută (deermetizarea la înălțime a aparatelor de zbor).

Deoarece solubilitatea gazelor este direct proporțională cu presiunea, în condiții de hiperbarie creşte concentrația oxigenului şi azotului dizolvat în sânge şi țesuturi, iar la scăderea bruscă a presiunii deasupra lichidului solubilitatea gazelor scade şi are loc degajarea lor în formă de bule. Oxigenul degajat este treptat utilizat de celule şi dispare din sânge, în timp ce azotul nu poate fi utilizat şi rămâne în stare gazoasă, formând în interiorul vaselor o mulțime de bule vehiculate de curentul sanguin cu obturarea lumenului vaselor de calibru corespunzător, provocând ischemia țesuturilor. În plus, pe suprafața bulelor de azot are loc adeziunea trombocitelor, ceea ce activează mecanismul de coagulare a sângelui, iar trombii formați agravează şi mai mult fenomenul de obturare a vaselor. Este necesar de menționat că aceasta se întâmplă simultan în tot organismul şi în acest caz embolia poartă un caracter generalizat cu urmări deosebit de grave. În plus, în condiții de hiperbarie în țesuturile bogate în lipide se dizolvă o cantitate mare de azot, care se elimină treptat la decompresie formând emboli.

Embolia cu tromb este una din cele mai des întâlnite forme de embolii şi reprezintă obturarea lumenului vascular de către un tromb ce s-a rupt de la locul său de formare. Deoarece trombii se formează mai des (cca 90%) în venele mari şi profunde ale membrelor inferioare, în caz de flebotromboză, la desprindere

de pereții venelor ei ajung în circulația mică și obturează ramurile arterelor pulmonare. Numai în cazul când trombul se formează în partea stângă a cordului (endocardită, anevrism) sau în artere (ateroscleroză) sunt obturate vasele circulației mari (encefal, cord, rinichi, intestine, musculatura scheletică). Cea mai frecventă și mai gravă formă este tromboembolia arterei pulmonare, provocând moartea pacientului.

Embolia tisulară este rezultatul vehiculării de către torentul sanguin a fragmentelor de țesuturi traumate mecanic (de ex., mușchi, encefal, ficat). Acești emboli obturează vasele circulației mici.

Embolia lipidică reprezintă pătrunderea în circulație a picăturilor de lipide provenite din măduva galbenă a oaselor tubulare, țesutul adipos subcutanat în cazul traumelor masive ale acestora. Factori favorizanți ai emboliei lipidice sunt starea lichidă a grăsimilor la temperatura corpului și fixația pereților vaselor pe țesuturile adiacente, din care cauză vasele traumatizate nu colabează. În așa mod embolii lipidici nimeresc în venele din interiorul oaselor, iar de aici cu curentul sanguin ajung în circulația mică obturând masiv vasele mici, ceea ce provoacă grave dereglări hemodinamice. La pasajul picăturilor de grăsime din arterele circulației mici în venele pulmonare (prin capilarele de calibru mare ale circulației mici sau prin anastomozele arteriovenoase) apare embolia lipidică a circulației mari. Volumul emboliei lipidice letale la om este în limitele de 0,9–3 $см^3$/kg. Picături de grăsimi în sânge se determină la 90% din pacienții cu fracturi ale oaselor tubulare, în timp ce manifestările clinice ale emboliei lipidice se întâlnesc mult mai rar. Adeziunea trombocitelor pe suprafața picăturilor de grăsime poate iniția chiar și coagularea intravasculară diseminată. Exemplu clasic este embolia lipidică apărută peste 1–3 zile după traumă, confirmată prin prezența picăturilor de lipide în urină și spută și manifestată

prin erupții hemoragice pe tegumente, tulburări neurologice, dereglări respiratorii, deces în cca 10% din cazuri.

Embolia celulară reprezintă vehicularea prin sânge a celulelor provenite din tumorile localizate în unele organe, unde din celulele reținute se dezvoltă tumorile metastatice.

Embolia cu lichid amniotic este pătrunderea lichidului amniotic în vasele lezate ale uterului în timpul nașterii după detașarea placentei sau la detașarea precoce. Se întâlnește rar (1:80.000 nașteri), dar este o complicație extrem de gravă, deoarece provoacă obturarea ramurilor arterelor pulmonare. Lichidul amniotic conține un număr mare de particule solide (epiteliu, fire de păr, lipide, mucozități, meconiu), care obturează capilarele circulației mici. De rând cu aceasta substanțele cu acțiune tromboplastinică din componența placentei sau a lichidului amniotic inițiază coagularea intravasculară diseminată. Parturientele mor în cca 80% din cazuri, de regulă, din cauza hemoragiilor masive drept consecință a epuizării factorilor coagulanți.

Embolia cu mase ateromatoase este provocată de colesterol și alte substanțe provenite din plăcile ateromatoase dezintegrate, care sunt revărsate în lumenul vaselor și vehiculate de curentul sanguin în vasele circulației mari, mai des ale encefalului.

Embolia circulației mici. De cele mai dese ori embolia afectează circulația mică și se caracterizează prin creșterea bruscă a presiunii sanguine în artera pulmonară proximal de embol și scăderea bruscă a presiunii arteriale în circulația mare. Se consideră că hipotensiunea circulației mari este un fenomen reflex, determinat de excitarea receptorilor din artera pulmonară. Concomitent apare insuficiența ventriculului drept consecință a suprasolicitării cu rezistență, hipotensiunii în aortă cu hipoperfuzie și hipoxie acută în miocard.

Embolia circulației mari. La originea emboliei circulației mari stau procese patologice cu intensificarea trombogenezei în

compartimentul stâng al inimii (tromboendocardită) sau în vasele circulației mari cu apariția ulterioară a tromboemboliei. Mai frecvent sunt obturate de embol arterele coronariene, carotide interne, renale, lienală, iar pătrunderea embolului în diferite vase este în funcție de diametrul embolului şi al vasului, de unghiul de ramificare a vasului, de gradul vascularizării.

Embolia venei portă, deşi se întâlneşte mai rar comparativ cu embolia circulației mici şi mari, se caracterizează prin manifestări şi evoluție specifică cu tulburări hemodinamice deosebit de grave. Datorită volumului mare al bazinului venei portă obturarea acesteia sau a unor ramuri provoacă supraumplerea cu sânge venos a organelor abdominale (intestinul subțire, splina) şi dezvoltarea sindromului hipertensiunii portale, ceea ce corespunde creşterii presiunii în vena portă de la 8–10 până la 40–60 cm col. apă. Acest sindrom se caracterizează prin triada de semne principale: ascită, dilatarea venelor superficiale ale peretelui abdominal şi splenomegalie. Concomitent se mai dezvoltă şi manifestări generale, cum ar fi micşorarea returului de sânge spre inimă, a debitului cardiac, a presiunii arteriale, dispnee şi tulburări neurologice. La baza acestor modificări stă micşorarea volemiei din cauza acumulării sângelui în bazinul venei portă (până la 90% din sângele disponibil), modificări ce determină tulburări grave ale hemodinamicii şi sfârşitul letal.

Embolia ortogradă este vehicularea embolului în direcția curentului sanguin. La această formă se referă majoritatea emboliilor descrise mai sus.

Embolia retrogradă se deosebeşte de cea ortogradă prin mişcarea embolului sub acțiunea forței de gravitație în sens opus curentului sanguin. În aceste condiții embolul cade de regulă în jos până la obturarea lumenului venei. Astfel se poate întâmpla la ruperea unui tromb masiv din v. cavă inferioară sau în caz de embolie cu corpi străini (glonte).

Embolia paradoxală reprezintă obturarea arterelor circulației mari cu un embol format în venele circulației mari în cazul viciilor cardiace cu defecte ale septului interatrial sau interventricular. În aceste condiții trombul ocolește circulația mică și din compartimentul drept al inimii pătrunde direct în compartimentul stâng și ulterior în circulația mare.

Consecințele emboliei sunt de ordin local – ischemia, hiperemia venoasă, metastazarea procesului infecțios și tumoral și de ordin general – dereglări funcționale în conformitate cu importanța vitală a organului afectat.

Semnificația biologică. Embolia poartă un caracter biologic negativ, deoarece este cauza tulburărilor hemodinamice locale și generale.

17.5. Staza sanguină

Staza reprezintă încetinirea sau sistarea circulației sanguine la nivel microcirculator într-un organ sau porțiune de țesut.

Etiologie. Acțiunea generală comună pentru toți factorii etiologici ai stazei este încetinirea sau stoparea completă a circulației sanguine în modulul microcirculator. După modul de acțiune factorii etiologici ai stazei pot fi divizați în câteva grupe:

a) *factorii ischemici*, care încetinesc sau opresc afluxul sângelui arterial spre organ provocând ischemie și sistarea microcirculației; astfel de stază se numește *ischemică;*

b) factori care îngreuează sau stopează *refluxul venos* de la organ provocând hiperemie venoasă și sistarea microcirculației; astfel de stază se *numește venoasă;*

c) factori care nu modifică afluxul arterial nici refluxul venos, însă *măresc rezistența* circulației prin însăși capilarele sanguine până la oprirea circulației; astfel de stază se numește *capilară sau stază propriu-zisă;*

d) factori lezanți cum ar fi temperatura înaltă sau scăzută, exicoza suprafeței de țesut expusă contactului cu aerul, cu soluții hipertonice de clorura de sodiu, acizi, baze, toxinele microorganismelor, terebentina, uleiul de muştar etc.;

e) factori, care afectează stratul de endoteliu şi micşorarea lumenului capilar;

f) factori cu acțiune generală – boala hipertensivă, ateroscleroză, şocul, colapsul, insuficiența circulației sanguine, inflamații acute, crizele angioneurotice, afecțiuni virale (gripă, rujeolă).

Patogenie. Staza venoasă şi ischemică este consecința directă a hiperemiei venoase şi a ischemiei.

Factorul patogenetic principal al stazei sanguine capilare indiferent de cauza acesteia este agregarea intracapilară a eritrocitelor, care se manifestă prin lipirea acestora şi formarea de conglomerate, ceea ce măreşte rezistența periferică şi complică circulația sanguină. Agregarea şi aglutinarea eritrocitelor poate fi rezultatul creşterii în regiune a concentrației substanțelor proagregante (tromboxanul A_2, prostaglandine, catecolamine, aglutinine). Acest proces este însoțit de activarea celulelor şi eliberarea substanțelor biologic active. Un rol important în instalarea stazei propriu-zise revine creşterii vâscozității sângelui în condiții de hiperpermeabilitate capilară în regiunea afectată.

Creşterea permeabilității capilare sub acțiunea substanțelor biologic active (serotonina, bradikinina, serotonina), micşorarea pH local şi presiunii coloidal-osmotice determină extravazarea intensă a lichidelor, ceea ce, în asociație cu dilatarea vaselor, contribuie la creşterea vâscozității sângelui, micşorarea vitezei de circulație, agregarea şi aglutinarea eritrocitelor şi, în consecință, conduc la stază sanguină. Aceste procese sunt favorizate şi de ieşirea din vase a albuminelor plasmatice, creşterea concentrației proteinelor plasmatice macromoleculare (globuline, fibri-

nogen) – fenomen ce determină micşorarea sarcinii negative a eritrocitelor şi sedimentarea lor. În plus, factorii cauzali de origine chimică pot pătrunde în capilare şi acţiona nemijlocit asupra eritrocitelor, modificându-le proprietăţile fizico-chimice şi favorizând agregarea lor. Acelaşi efect de micşorare a sarcinii negative a eritrocitelor îl are şi surplusul ionilor de potasiu, magneziu ş.a. eliberaţi din celulele sanguine şi endoteliocite la lezarea acestora de către factorii cauzali. Adsorbindu-se pe suprafaţa eritrocitelor ionii enumeraţi mai sus neutralizează sarcina negativă a acestora, ceea ce favorizează apropierea, alipirea şi agregarea eritrocitelor. În consecinţă, din eritrocite se eliberează substanţe proagregante ce accelerează şi mai mult agregarea, formându-se astfel un cerc vicios.

Afectarea peretelui capilar cu edemul şi intumescenţa endoteliocitelor, de exemplu sub acţiunea histaminei, de asemenea poate determina creşterea rezistenţei vasculare periferice şi micşorarea vitezei de circulaţie a sângelui.

De rând cu factorii patogenetici comuni, fiecare tip de stază posedă şi unele particularităţi.

Staza capilară propriu-zisă sau staza primară apare în urma modificărilor reologice ale sângelui sau în cazul capilaropatiilor, când curentului sanguin prin capilare i se opune o rezistenţă sporită de neînvins pentru torentul sanguin. În aceste condiţii coloana de sânge în capilare şi venule devine imobilă, sângele se omogenizează, are loc intumescenţa eritrocitelor cu pierderea unei cantităţi considerabile de hemoglobină, care împreună cu plasma trece în spaţiul extravascular. Este necesar de subliniat că în caz de stază propriu-zisă eritrocitele nu se distrug şi sângele nu se coagulează.

Staza venoasă drept consecinţă a hiperemiei venoase se instalează din cauza obstacolului în calea refluxului venos, care conduce la supraumplerea şi mărirea presiunii hidrostatice a sân-

gelui în venule şi capilare, care, atingând nivelul presiunii sângelui în arteriole, anihilează gradientul de presiune şi consecutiv forţa de propulsare a sângelui prin vene.

Staza venoasă are o evoluţie relativ lentă, parcurgând câteva etape. Iniţial apare *prestaza,* caracterizată prin mişcări pulsatile, pendulare urmate de stoparea definitivă a circulaţiei. Mişcările pulsatile ale sângelui se datorează creşterii presiunii hidrostatice a sângelui în venule până la nivelul presiunii arteriale diastolice. În consecinţă sângele prin capilare circulă doar în timpul sistolei, când presiunea arterială sistolică depăşeşte presiunea din venule, iar în timpul diastolei, la egalarea presiunilor, circulaţia se opreşte. Dacă în continuare acţiunea cauzei hiperemiei venoase persistă, presiunea hidrostatică a sângelui în sectorul venos creşte şi mai mult, depăşind presiunea diastolică – atunci în timpul sistolei cordului sângele la nivel microcirculator circulă în direcţie obişnuită, iar în timpul diastolei cordului se creează un gradient inversat de presiune şi sângele circulă în direcţie opusă – apar mişcări pendulare ale torentului sanguin. Ulterior amplitudinea mişcărilor pendulare scade treptat până când circulaţia sângelui se opreşte – survine *staza venoasă.*

Staza ischemică este o consecinţă a ischemiei, când din cauza unui obstacol se întrerupe afluxul de sânge spre o porţiune de ţesut. În organele cu colaterale funcţional absolut insuficiente vasele situate distal de obstacol se eliberează parţial de sânge, iar sângele rezidual stagnează – astfel survine staza ischemică.

Staza venoasă şi cea ischemică se numesc forme *secundare,* deoarece se instalează drept consecinţă respectiv a hiperemiei venoase sau ischemiei. Atât staza venoasă cât şi cea ischemică în stadiile iniţiale sunt reversibile, deoarece la înlăturarea obstacolului din calea sângelui circulaţia sanguină se restabileşte. În ambele cazuri dacă circulaţia sângelui nu este restabilită se iniţiază procesele de agregare şi aglutinare a eritrocitelor însoţite de

creşterea permeabilităţii vasculare, survin modificări reologice ale sângelui. Asocierea la staza venoasă sau ischemică a modificărilor reologice o transformă în *stază propriu-zisă* ireversibilă, când circulaţia nu mai poate fi restabilită. În funcţie de gradul răspândirii staza poate fi locală (în focarul inflamator) şi generalizată (în tifos exantematic, malarie).

Manifestările. Manifestările stazei secundare (venoase şi ischemice) se suprapun şi amplifică manifestările dereglărilor primare ale circulaţiei sanguine periferice. Manifestările proprii ale stazei se evidenţiază cert doar în cazul, când staza apare primar, şi sunt următoarele:

a) micşorarea temperaturii locale, ca rezultat al diminuării sau stopării afluxului de sânge şi aportului de oxigen cu tulburări grave ale metabolismului şi energogenezei;

b) tumefierea porţiunii cu stază, din cauza edemului local pe fundal de hiperpermeabilitate;

c) cianoza din cauza diminuării vitezei de circulaţie a sângelui şi acumulării în vase a carbohemoglobinei;

d) microhemoragii ca rezultat al creşterii presiunii hidrostatice a sângelui la nivelul microvaselor şi hiperpermeabilităţii vaselor cu diapedeza eritrocitelor;

Consecinţele. În porţiunea de ţesut sau în organul cu stază sanguină hipoperfuzia şi hipoxia pronunţată provoacă tulburări grave ale metabolismului, însoţite de leziuni celulare, distrofii celulare, necrobioză, necroză, inflamaţie, atrofie, sclerozare. Din consecinţele generale fac parte intoxicaţia resorbtivă, coagulopatii.

Semnificaţia biologică. Staza poartă un caracter biologic negativ cu prejudicii grave irecuperabile.

17.6. Tulburările reologiei sângelui

Proprietățile reologice ale sângelui reprezintă capacitatea de a se afla în stare lichidă şi fluidă şi sunt determinate, în special, de vâscozitatea sângelui şi de stabilitatea suspensională a elementelor figurate.

Proprietățile reologice sunt determinate de mai mulți factori:

1) concentrația şi masa moleculară a substanțelor simple dizolvate în plasmă;

2) concentrația, masa moleculară şi sarcina proteinelor plasmatice;

3) concentrația, forma, dimensiunile şi sarcina celulelor sanguine suspendate în plasmă;

4) interacțiunea celulelor sanguine între ele şi cu peretele vascular;

5) diametrul şi proprietățile mecanice ale vaselor.

În condiții obişnuite sângele reprezintă o suspensie stabilă de celule în plasmă. Stabilitatea suspensiei se datorează sarcinii electrice negative a eritrocitelor şi trombocitelor, proprietăților antiadezive şi antiagregante ale trombocitelor, unui raport constant între fracțiile proteice ale plasmei şi unei viteze anumite de circulație a sângelui. Creşterea în sânge a conținutului de globuline şi/sau fibrinogen şi absorbția lor pe suprafața eritrocitelor reduce sarcina negativă ale acestora şi dereglează stabilitatea suspensională a sângelui, agregarea eritrocitelor, iar micşorarea vitezei de circulație a sângelui agravează şi mai mult acest proces.

Vâscozitatea definită încă de Isaac Newton pentru toate lichidele ca „lipsa de alunecare între straturi vecine de fluid" pe deplin se referă şi la sânge. Prin frecarea moleculelor substanțelor şi particulelor sanguine între ele şi cu peretele vascular sunt generate forțe de coeziune ce se opun curgerii sângelui. Rezis-

tența opusă de sânge forțelor ce îl propulsează este direct proporțională cu vâscozitatea. Astfel, vâscozitatea sângelui și proprietățile vaselor (diametrul, starea intimei) condiționează în mare măsură rezistența periferică și respectiv presiunea arterială, ceea ce îi atribuie un rol important în hemodinamică. Vâscozitatea relativă se determină după viteza de deplasare a sângelui comparativ cu cea a apei prin tuburi capilare (vâscozimetrul Hess și Oswald). Vâscozitatea apei este acceptată convențional egală cu 1, a sângelui cu cca 4,6 (la bărbați 4,7 și la femei 4,4), iar a plasmei cu 1,86. Astfel, prezența elementelor figurate reprezintă factorul principal, care determină vâscozitatea sângelui.

Creșterea vâscozității sângelui poate fi rezultatul micșorării volumului de plasmă (*anhydraemia, inspisatio sanguinis)* sau a creșterii concentrației și volumului total al elementelor figurate în sângele periferic. În ambele cazuri survine *hemoconcentrația* cu mărirea vâscozității sângelui și rezistenței periferice. Volumul plasmei scade la deshidratări severe în caz de vomă sau diaree (holeră, dizenterie, salmoneloză), arsuri masive și profunde cu translocări hidrice intra- și extracorporale, hipertermii grave cu transpirații abundente, intoxicații cu gaze toxice de luptă ce provoacă arsura chimică a plămânilor și acumularea lichidelor în cantități enorme în plămâni (până la 10 litri), suprasolicitarea forțată a diurezei în lipsa aportului parenteral de lichide în caz de intoxicații ș.a. Creșterea volumului elementelor figurate este caracteristică pentru eritrocitoze absolute în cazul intensificării eritropoiezei ca reacție de adaptare sau în leucemii. În aceste condiții crește hematocritul, sângele devine vâscos, scade viteza de circulație, are loc agregarea eritrocitelor și este posibilă trombogeneza. În general procesul este reversibil, dar în cazuri grave de deshidratări sau policitemii leucemice crește considerabil rezistența periferică, ceea ce provoacă o suprasolicitare a cordului cu rezistență și chiar insuficiență cardiacă.

Micşorarea vâscozităţii sângelui – *hydraemia* – survine în cazul creşterii volumului părţii lichide a sângelui periferic sau micşorării volumului celulelor. Volumul plasmei în raport cu volumul celulelor creşte în afecţiuni renale, la resorbţia rapidă a edemelor, în caz de infuzii masive de plasmă sau substituienţi ai sângelui pentru restabilirea volemiei. Volumul elementelor figurate scade în caz de anemii sau hemoragii masive. În caz de micşorare a vâscozităţii sângelui cu păstrarea volemiei microcirculaţia de regulă nu este afectată, în schimb în condiţii de hipervolemie are loc suprasolicitarea cordului cu volum şi chiar insuficienţa cardiacă, în alte cazuri se dezvoltă edem cerebral sau pulmonar.

Una din formele frecvent întâlnite ale tulburării stabilităţii de suspensie a elementelor este fenomenul *sludge* (engl. *sludge* – nămol dens, mâl). Sludge-ul conduce la creşterea vâscozităţii sanguine, dar în acelaşi timp poate fi şi consecinţă a creşterii primare a vâscozităţii. Esenţa sludge-ului constă în alipirea eritrocitelor şi formarea unor coloane eritrocitare sau a unor conglomerate din eritrocite, trombocite şi leuocite de diverse forme şi dimensiuni, care staţionează şi obturează vasele sanguine. Deşi agregarea şi aglutinarea intravasculară a elementelor figurate se cunoaşte de mult timp (Haller, 1754; Lister, 1858), fenomenul în cauză pentru prima dată a fost studiat, argumentat şi denumit de Knisely (1941). Mai târziu Bloch (1956) a descris zece criterii de diferenţiere a hemocirculaţiei normale de fenomenul sludge, dar cele mai importante sunt alipirea eritrocitelor, trombocitelor şi leucocitelor, creşterea vâscozităţii, ceea ce reduce considerabil perfuzia sângelui prin capilare. Sludge-ul se deosebeşte de staza capilară prin faptul că agregarea eritrocitelor are loc nu numai în capilare, dar şi în vase de diferit calibru, inclusiv vene şi artere. Clinic acest fenomen se manifestă prin creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor.

Sludge-ul poate fi cauzat de tulburări ale hemodinamicii centrale sau regionale (insuficiență cardiacă, stază venoasă, ischemie); creşterea vâscozității sângelui (hemoconcentrație, hiperproteinemie, policitemie); hipo- sau hipertermii, arsuri sau degerături; intoxicații cu arseniu, cadmiu, eter, cloroform; embolie gazoasă sau lipidică; diverse forme de şoc, oligurie, insuficiență vasculară acută; afecțiunile însoțite de creşterea conținutului de fibrinogen şi globuline, concomitent cu scăderea conținutului de albumine (macroglobulinemie, diabet zaharat, boala ischemică a cordului). Sludge-ul poate fi modelat prin administrarea intravenoasă a substanțelor macromoleculare (dextran, proteine denaturate, metilceluloză), ADP, ATP, alcool etilic, trombină, serotonină, noradrenalină, bradikinină ş.a. În funcție de caracterul său sludge-ul poate fi reversibil, dacă a avut loc numai agregarea şi ireversibil, dacă a avut loc şi aglutinarea celulelor.

După dimensiunile agregatelor, conturul acestora şi densitatea eritrocitelor din ele se deosebesc următoarele tipuri de sludge:

a) *clasic* – agregatele au dimensiuni mari, contur neregulat şi densitate înaltă a eritrocitelor; se dezvoltă în cazul unui obstacol în calea sângelui;

b) *dextranic* – agregatele au dimensiuni variate, contur rotund, densitate înaltă a eritrocitelor; se dezvoltă la administrarea intravenoasă a dextranului macromolecular (500000 şi mai mult);

c) *amorf* – cantitate enormă de agregate mărunte în formă de granule constituite din câteva eritrocite; apare la administrarea intravenoasă a alcoolului etilic, ADP, ATP, trombinei, serotoninei, noradrenalinei.

În diverse forme de sludge dimensiunile agregatelor variază de la 10x10 până la 100x200 μ. Procesul de formare intravas-

culară a agregatelor poate avea un caracter local sau generalizat şi decurge într-o anumită consecutivitate. Iniţial în capilare şi venule se formează agregate din trombocite şi chilomicroni, care se fixează de peretele vascular sau sunt vehiculate cu torentul sanguin în alte regiuni, unde provoacă noi focare de agregare. Ulterior procesul de agregare implică şi eritrocitele, formându-se agregate eritrocitare în venule, iar mai apoi şi în arteriole, ceea ce diminuează viteza de circulaţie a sângelui şi agravează microcirculaţia. Cu timpul procesul poate avea o tendinţă spre agravare sau spre rezoluţie.

Patogenia agregării intravasculare a eritrocitelor se explică prin: activarea celulelor şi eliberarea substanţelor cu acţiune proagregantă puternică (ADP, tromboxanul, chinine, histamina); micşorarea sarcinii negative de pe suprafaţa externă a elementelor figurate ale sângelui datorită excesului de cationi de potasiu, calciu, magneziu eliberaţi din celulele lezate sau în cazul creşterii concentraţiei macromoleculelor proteice ale plasmei şi interacţiunea aminogrupelor acestora cu membrana eritrocitară. În plus, adsorbţia miceliului proteic pe suprafaţa eritrocitelor determină sedimentarea acestora şi favorizează procesul de adeziune, agregare şi aglutinare a eritrocitelor.

Sludge-ul localizat antrenează dereglări circulatorii regionale (stază, ischemie, necroză). În consecinţă scade gradul de perfuzie a capilarelor, prin care circulă numai plasmă, ceea ce provoacă imbibiţia şi descuamarea endoteliului microvascular, fenomen agravat şi de reacţia acidă a mediului, acumularea reziduurilor metabolice, substanţelor biologic active (serotonina, histamina ş.a.) eliberate prin degranularea bazofilelor tisulare din ţesuturile adiacente. Creşterea permeabilităţii vasculare şi extravazarea părţii lichide a sângelui contribuie şi mai mult la mărirea vâscozităţii sângelui, micşorarea vitezei de circulaţie şi agravarea fenomenului de sludge. Pe fundalul acestor modificări se

reduce metabolismul vasculo-interstiţial, survine hipoxia ţesuturilor, se tulbură metabolismul tisular, energogeneza şi corespunzător funcţia organelor şi sistemelor. Complexul de modificări fiziopatologice ale microcirculaţiei ce survin în cazul agregării intravasculare şi caracterizat prin reducerea troficităţii ţesuturilor, tulburări ale metabolismului şi funcţiei organelor poartă denumirea de *insuficienţă capilaro-trofică.* Astfel, fenomenul sludge, care iniţial apare ca o reacţie locală la leziune, în dinamică poate căpăta caracterul unei reacţii de sistem sau chiar de răspuns generalizat al organismului.

Consecinţele sludge-ului sunt dereglările circulaţiei sanguine locale (staza, ischemia), dereglările trofice şi sanguine locale (staza, ischemia), dereglările trofice şi energogenetice, leziunile celulare, necroza, inflamaţia.

18. Dereglările schimbului capilaro-interstiţial, a limfogenezei şi limfodinamicii

18.1. Reglarea schimbului capilaro-interstiţial
18.2. Reglarea limfogenezei şi limfodinamicii
18.3. Dereglarea schimbului capilaro-interstiţial
18.3.1. Edemele
18.4. Dereglarea limfodinamicii

18.1. Reglarea schimbului capilaro-interstiţial

În condiţii fiziologice schimbul transcapilar dintre sânge şi lichidul interstiţial, lichidul interstiţial şi sânge se efectuează prin: filtrare, difuzie, osmoză, transport activ şi transport microvezicular.

Filtrarea prezintă un proces de trecere a soluţiilor (solventul împreună cu substanţele dizolvate) printr-o membrană ce posedă un anumit grad de permeabilitate. În regiunea patului microcirculator (capilar) procesul de filtrare se produce în ambele direcţii, însă prin filtrare se desemnează pasajul soluţiilor din vase în ţesut, iar procesul

invers – pasajul din țesut în vas – poartă denumirea de filtrare retrogradă sau resorbție. Ambele procese au loc datorită unor forțe și legități identice.

Filtrarea transcapilară a soluțiilor este determinată de presiunea de filtrare ce poate fi calculată după următoarea formulă:

$$Pf = P\ h/s + P\ onc/ț - P\ h/ț - P\ onc/c,$$

unde:

Pf– presiunea de filtrare transcapilară;
P h/s – presiunea hidrostatică a sângelui în capilare (30–50 mm. Hg);
Ponc/c– presiunea oncotică a plasmei în capilare (cca. 25–30 mm g);
P h/ț – presiunea hidrostatică a lichidului interstițial (5–10 mm Hg);
Ponc/ț – presiunea oncotică a lichidului interstițial (cca 4–5 mm Hg)

Volumul total al filtratului depinde de coeficientul de filtrare C, care este funcție a permeabilității peretelui capilar pentru soluțiile izotonice (în ml/1mm Hg/100g țesut la 37°C). Astfel, luând în considerare coeficientul de filtrare (C), volumul lichidului filtrat timp de 1 min (V) poate fi calculat în felul următor:

$$V = (P\ h/s - P\ onc/ț - P\ h/ț - P\ onc/s) \times C$$

Direcția filtrării este determinată de vectorul presiunii de filtrare vas/interstițiu: în caz de valori pozitive – din vas în interstițiu, iar în caz de valori negative – din interstițiu în vas. Așadar, filtrarea prin peretele capilarului postarteriolar în interstițiu se datorește presiunii de filtrare pozitive în această porțiune a capilarului, pe când resorbția lichidului din interstițiu în vas în regiunea capilarului prevenos – presiunii negative de filtrare.

Componența filtratului capilar este determinată de gradul permeabilității peretelui vascular. În normă prin peretele capilar se filtrează liber apa, ionii dizolvați, substanțele organice și neorganice micromoleculare, macromoleculele cu masa moleculară până la 70.000. Lichidul interstițial conține toate substanțele micromoleculare în concentrații echivalente cu sângele și doar cca 1% proteine, predominant albumine.

În condiții fiziologice sub influența presiunii hidrostatice a sângelui și a presiunii oncotice a lichidului interstițial lichidul se filtrează din capilarul postarteriolar în țesut. Pe măsura deplasării sângelui spre porțiunea venoasă a capilarului, unde din cauza micșorării presiunii hidrostatice până la 10–15 mm Hg presiunea efectivă de filtrare devine negativă, cea mai mare parte a filtratului se reabsoarbe din țesut în capilar. Partea de lichid rămasă în țesut și proteinele filtrate se absorb în capilarele limfatice, deoarece permeabilitatea acestora este mai mare decât a capilarelor sanguine.

Astfel, intensitatea schimbului apei în țesuturi – volumul filtrării, resorbției, refluxul cu limfa – depinde de: 1) perfuzia tisulară, 2) suprafața de filtrare și resorbție (numărul de capilare funcționale) și 3) permeabilitatea pereților capilari.

Difuzia prezintă un proces de distribuire a substanțelor în soluție în direcția gradientului de concentrație până la echilibrarea concentrației lor. Procesul difuziei depinde de permeabilitatea capilară, iar viteza ei este direct proporțională cu suprafața

efectivă a endoteliului capilar şi diferenţa de concentraţie a substanţelor pe ambele părţi ale peretelui capilar şi invers proporţională grosimii lui (lungimea pistei difuzionale). Prin peretele capilar difuzionează toate substanţele capabile de a se filtra.

Osmoza prezintă un proces de trecere pasivă a solventului (apei) prin peretele semipermeabil al capilarului în direcţia concentraţiei mai mari a substanţelor dizolvate; osmoza decurge până la echilibrarea concentraţiei substanţelor dizolvate. Forţa de bază a osmozei în ţesuturi este determinată de diferenţa conţinutului de proteine (presiunea oncotică) pe ambele părţi ale peretelui capilar, exercitată de proteinele macromoleculare, faţă de care peretele capilar este impermeabil.

Procesele enumerate mai sus – filtrarea, difuzia şi osmoza – au loc prin partea membranei bazale situate între celulele endoteliale (pori, fenestre, fisuri). Există de asemenea şi mecanisme active de transport al apei şi substanţelor prin endoteliocite – transport transendotelial. Pasajul transendotelial se efectuează prin fagocitoză, pinocitoză şi transport activ.

A fost stabilit rolul celulelor endoteliale în autoreglarea locală a schimbului transcapilar. În citoplasma endoteliocitelor se află un număr substanţial de vezicule de micropinocitoză, fenestre, destinate pentru transportul substanţelor (atât macro-, cât şi micromoleculare). A fost demonstrată capacitatea de contracţie a celulelor endoteliale şi sinteza de către acestea a substanţelor biologic active. Din exterior endoteliocitele sunt acoperite de un strat foarte subţire de glicoproteide (glicocalixul) produse de ele însăşi, care menţin constanţa mediului pericapilar şi influenţează procesele de absorbţie şi resorbţie a substanţelor prin ele.

Transportul activ reprezintă mişcarea particulelor de substanţe împotriva gradientului de concentraţie şi este efectuat de transportori speciali (permeaze), care formează complexe cu diferite substanţe, asigurând astfel intrarea lor în celulă sau interstiţiu.

18.2. Reglarea limfogenezei şi limfodinamicii

Procesul de formare a limfei constă din:

1) filtrarea lichidului din vasele capilare în ţesut;

2) filtrarea lichidului tisular din spaţiul interstiţial în capilarele limfatice, unde se transformă în limfă;

3) secreţia substanţelor de către endoteliocitele capilarelor limfatice;

4) transportul transcelular al lichidului, electroliţilor, substanţelor macromoleculare din interstiţiu în capilarul limfatic.

O importanţă deosebită în procesul de formare a limfei are starea peretelui capilarelor limfatice şi ţesutul conjunctiv adiacent. De rând cu aceste mecanisme este posibilă şi calea *intercelulară* de transport din ţesut a particulelor macrodisperse (prin joncţiunile închise şi deschise dintre endoteliocite). Încă o cale este cea *transendotelială,* transcitoplasmatică prin formarea de vezicule micropinocitare (*pinocitoza*).

În normă în decurs de 24 de ore se formează cca 2 l de limfă, ce corespunde la cca 10% de lichid filtrat ce nu s-a reabsorbit în capilare. Componenţa limfei nu este

stabilă. Ea conţine proteine (albumine, globuline, fibrinogen, protrombină), enzime (amilaza, fosfotaza acidă şi alcalină, lipaza, catalaza), hormoni, celule (limfocite, celule plasmatice, neutrofile solitare, eozinofile, eritrocite, celule stem). Conţinutul de proteine în limfă este în medie de 20 g/l (în plasma sanguină – cca 80 g/l), deşi aceste valori pot varia mult în funcţie de permeabilitatea capilarelor sanguine ale diferitelor organe (ficat, rinichi etc.). Trebuie de menţionat că indicele albumine-globuline în limfă este mai mare decât în sânge.

Limfogeneza intensă este favorizată de creşterea presiunii coloidal-osmotice a lichidului tisular, în caz de extravazare masivă a proteinelor plasmatice în ţesuturile adiacente. Aceste proteine, cât şi cele eliberate din celulele ţesuturilor, se resorb de către capilarele limfatice. În ele se absorb şi proteinele formate în focarul inflamator şi în procesele necrobiotice.

Este cunoscut faptul că componenţa limfei se modifică evident în caz de acţiuni extremale asupra organismului (traume, pierderi de sânge, combustii), când intensitatea formării de limfă creşte cu mult pentru a compensa pierderile de lichid şi proteine plasmatice. S-a demonstrat că catecolaminele ridică presiunea în capilare şi venule, ceea ce intensifică transsudarea lichidului în interstiţiu şi împiedică resorbţia lui în sânge, conducând la intensificarea formării de limfă. Componenţa limfei se modifică şi în caz de resorbţie din interstiţiu în vasele limfatice ale hormonilor, preparatelor chimice, antibioticelor. Resorbţia poate fi influenţată şi de unii factori locali, care măresc permeabilitatea capilară (mediatori, metaboliţi vasoactivi locali, ioni etc.).

*Vasele limfatice (*capilarele limfatice, vasele şi ducturile) prezintă un sistem de circulaţie a lichidului interstiţial, prin care, în cele din urmă, limfa se reîntoarce în patul vascular sanguin. Vasele limfatice posedă câteva particularităţi distincte. Pereţii capilarelor limfatice sunt formaţi dintr-un strat de endoteliu, la care aderă nişte fibre subţiri – filamente ce fixează endoteliocitele cu fasciculele fibrelor de colagen ale ţesutului conjunctiv din vecinătate. Acesta întreţine capilarele permanent în stare deschisă, de exemplu, în caz de intensificare a limfogenezei. Capilarele limfatice sunt acoperite cu endoteliu monostratificat, însă, spre deosebire de cele sanguine, sunt lipsite de membrana bazală şi din această cauză sunt absolut permeabile pentru soluţiile de electroliţi, glucide, lipide şi proteine. Capilarele încep în spaţiul interstiţial în formă de "saci limfatici" şi ulterior converg în vase limfatice mai mari, care mai apoi se revarsă în vene. Vasele limfatice principale – ducturile limfatice toracic şi drept – se varsă în venele magistrale ale circuitului mare. În pereţii vaselor limfatice de calibru mare se găsesc celule musculare netede şi valve la fel ca şi în vene. Pe parcursul acestor vase sunt localizaţi nodulii limfatici – „filtre", ce reţin particulele mai mari şi heteroantigenele, care se află în limfă. Fluxul limfatic este reglat de contracţiile ritmice ale celulelor musculaturii netede a vaselor; iar mişcarea retrogradă este stopată de valve.

***Funcţiile de bază ale limfei sunt*:**

1) înlăturarea din spaţiul interstiţial a proteinelor, substanţelor macromoleculare şi a bacteriilor, substanţelor chimice şi medicamentoase ce nu s-au resorbit în capilarele sanguine;

2) întreținerea şi reglarea schimbului capilaro-interstițial ce preîntâmpină hidratarea excesivă a spațiului intercelular printr-un reflux suplimentar de lichid în caz de filtrare capilară abundentă („mecanismul dempfer");

3) posedând funcția de capacitate, vasele limfatice, la necesitate, asigură restructurarea adaptativă a aparatului circulator, de exemplu, volumul de plasmă, a cărui modificare influențează debitul cardiac.

18.3.Dereglarea schimbului capilaro-interstițial

La devierea unuia din parametrii ce caracterizează schimbul capilaro-interstițial, în țesut se instalează un nou echilibru al homeostaziei capilaro-interstițiale. Reglarea homeostatică a acestor parametri este efectuată de mecanisme neuro-endocrine şi de substanțele biologic active locale (de exemplu mediatorii inflamației – histamina, prostaglandinele, metaboliții intermediari, ADP, ionii de K^+, Ca^+, etc.). Posibilitățile autoreglării bilanțului hidric în caz de modificări ale presiunii capilare sunt determinate în mare măsură de elasticitatea gelului din interstițiu, capacitatea lui de a se edemația şi de căile de drenaj limfatic.

18.3.1. Edemele

Edem – proces patologic tisular, acumularea excesivă de lichid în spațiile intercelulare sau cavitățile seroase ale organismului. Edemele duc la modificarea proprietăților fizice şi structurale ale țesuturilor şi organelor cu tulburări funcționale ale acestora. Lichidul acumulat în caz de edeme se numeşte lichid edematios sau *transsudat* (de la lat. *trans* – prin, *sudo, sudatum* – a scurge). Prin particularitățile fizico-chimice (pH, conținutul de proteine, celule), transsudatul este aproape de lichidul tisular, dar diferă cu mult de *exsudat* – edemul de origine inflamatorie. Lichidul edematios este străveziu, conține până la 2% proteine şi un număr neînsemnat de celule.

Etiologia edemelor

Edemul poate fi provocat de diferiți factori, care influențează parametrii schimbului capilaro-interstițial, al limfogenezei şi

limfodinamicii. Factorii etiologici ce provoacă edemul pot fi divizați în următoarele grupe:

a) factorii ce măresc presiunea hidrostatică a sângelui în capilare – hiperemia venoasă şi staza, insuficiența circulatorie sistemică;

b) factorii ce induc micşorarea concentrației proteinelor şi scăderea presiunii oncotice a plasmei sanguine – hipoproteinemia şi hipoonchia (inanița totală sau proteică, proteinuria, scăderea funcției de sinteză proteică a ficatului);

c) factorii ce induc creşterea permeabilității peretelui capilar pentru proteine – inflamația, reacțiile alergice, intoxicațiile;

d) factorii ce induc creşterea concentrației de proteine şi electroliți şi respectiv a presiunii oncotice şi osmotice a lichidului interstițial (intensificarea filtrării proteinelor plasmatice, scindarea proteinelor tisulare până la polipeptide, activarea sistemului renină – angiotenzină – aldosteron, retenția sodiului);

e) factorii ce împiedică refluxul limfei – compresia, concreşterea, obturarea, inflamația vaselor limfatice, coagularea limfei.

Patogenia edemelor

Mecanismul de dezvoltare a edemelor este specific pentru fiecare factor etiologic. În patogenia edemelor predominant locale rolul principal aparține dereglărilor locale ale schimbului capilaro-interstițial, limfogenezei şi refluxului limfatic.

Clasificarea edemelor conform patogeniei lor:

1. *Formele simple* de edeme:
   - congestive (de stază);
   - hipooncotice;
   - hiperosmotice;
   - membranogene;
   - limfostatice.

2. *Variante combinate* de edeme (combinația diferiților factori patogenetici):

- renale (nefritice şi nefrotice);
- caşectice;
- hepatice;
- inflamatorii;
- alergice ;
- toxice.

3. *Variante particulare* de edeme:

- edemul laringelui;
- edemul cerebral;
- edemul pulmonar;
- hidrotorax (acumularea de lichid în cavitatea pleurală);
- hidropericard (acumularea de lichid în cavitatea pericardului);
- ascită (acumularea de lichid în cavitatea abdominală;
- anasarcă (edemul masiv al țesutului adipos şi al organelor interne, inclusiv şi al cavităților).

E d e m e l e s i m p l e

1. *Edemele congestive* sunt induse de factori, care măresc presiunea hidrostatică a sângelui în capilare. Mecanismul patogenetic principal al edemelor de stază îl constituie staza sângelui în capilare şi venule ce duce la creşterea presiunii efective de filtrare nu numai în partea proximală a capilarului arterial, ci şi în sectorul venos şi în venule. Ca urmare are loc intensificarea filtrării şi stoparea completă a resorbției. Volumul lichidului interstițial neabsorbit depăşeşte capacitatea de drenare a capilarelor limfatice şi acesta se reține în țesuturi – apare edemul. De menționat că în experiențele pe câini ligaturarea venelor membrelor posterioare, deşi provoacă stază venoasă foarte pronunțată, nu conduc la edeme masive. Aceasta confirmă concluzia că rolul

decisiv în dezvoltarea edemelor congestive îl are dereglarea bilanțului sodiului şi apei, şi nu congestia ca atare. În acelaşi timp, presiunea joasă în cavitatea pleurală facilitează dezvoltarea hidrotoraxului în edemele generale la bolnavii cu insuficiență circulatorie. Este remarcabil faptul că dezvoltarea edemului în staza venoasă depinde de intensitatea circulației colaterale venoase din această regiune. În cazul în care staza venoasă este însoțită de o insuficiență absolută a funcției de drenare a venelor, se dezvoltă edem pronunțat şi hemoragie, deoarece creşterea presiunii hidrostatice provoacă ruperea pereților capilarelor (spre exemplu, edem masiv şi hemoragie în orbita ochiului în cazul trombozei sinusului cavernos). Atunci când funcția de drenare a venelor este redusă parțial, edemul este mai puțin pronunțat (spre exemplu, în regiunea feței în cazul de obstruare a venei cave superioare). În cazul obstruării venelor membrelor edemul uneori poate fi neînsemnat, deoarece circulația colaterală compensează adecvat funcția de drenare a venelor.

În dezvoltarea edemelor de stază un rol important îl joacă particularitățile morfologice şi structurale ale venelor, în special, micşorarea în peretele venelor a numărului fibrelor de colagen paralel cu mărirea conținutului de proteoglicane. În acelaşi timp se tulbură funcția celulelor endoteliale a capilarelor şi venulelor, creşte adeziunea leucocitelor şi migrarea lor transendotelială. Toate aceste fenomene sunt însoțite de o permeabilitate crescută a capilarelor.

În patogenia edemelor de stază au importanță proteinele specifice de pe suprafața endoteliului venos – aşa-numitele adresine vasculare, reprezentate prin selectinele E şi P-proteine endoteliale asemănătoare imunoglobulinelor. Aceste molecule leagă în mod selectiv leucocitele circulante ce conțin pe suprafața membranei lor factori complementari. Leucocitele sintetizează şi eliberează leucotriene, factorul de activare a trombocitelor

(FAT), care mai apoi, împreună cu moleculele adeziunii celulare, intensifică adeziunea şi migrarea altor leucocite în spaţiul extravascular. Migrarea se efectuează atât transendotelial cât şi prin spaţiile interendoteliale. Activarea leucocitelor este însoţită şi de acumularea speciilor active de oxigen şi a enzimelor proteolitice. Aceste mecanisme participă de asemenea şi la dezvoltarea edemelor inflamatorii şi modificărilor trofice în ţesuturi în staza venoasă locală.

2. *Edemele hipooncotice* se dezvoltă în caz de micşorare a concentraţiei proteinelor în plasma sanguină (preponderent a albuminelor) mai jos de 25 g/l) urmată de diminuarea presiunii oncotice intravasculare. Mecanismul patogenetic principal al edemelor hipooncotice constă în intensificarea filtrării datorită creşterii presiunii efective de filtrare pe contul micşorării presiunii oncotice şi respectiv a forţei ce reţine lichidul în patul vascular.

Cauzele hipoonchiei sunt:

a) pierderea proteinelor cu urina (proteinuria, îndeosebi în sindromul nefrotic);
b) pierderea proteinelor cu masele fecale în enteropatii (insuficienţa pancreatică);
c) dereglarea sintezei proteinelor în ficat;
d) insuficienţa aportului de proteine în organism (inaniţie alimentară).

Hipoonchia poate fi de asemenea şi consecinţă a disproteinemiei, la baza căreia stă dereglarea raportului dintre albumine şi globuline în plasma sanguină în favoarea globulinelor (în normă 2:1). Deşi deficitul de albumine este substituit cu globuline, ceea ce permite menţinerea în limitele normei a conţinutului total de proteine, hipoonchia însă nu dispare, deoarece presiunea oncotică este determinată preponderent de către con-

centrația micelelor proteice, care, după cum se ştie, predomină la albumine.

Expresia edemelor hipooncotice nu este funcție strict dependentă de gradul hipoproteinemiei. Hipoonchia plasmei determină valoarea presiunii efective de filtrare uniform pe toată suprafața membranelor vasculo-tisulare, ceea ce explică faptul că edemele hipooncotice se deosebesc prin răspândirea lor pe regiuni vaste ale corpului, însă mai rapid ele se manifestă în regiunile bogate în țesut adipos subcutan lax (de ex., fața) .

3. *Edemul osmotic*. Agenții ce induc reținerea electroliților în țesuturi (predominant a sodiului) şi creşterea presiunii osmotice provoacă edeme hiperosmotice. În aceste cazuri factorul decisiv în apariția edemului local sunt crearea gradientului presiunii osmotice între plasma sanguină şi interstițiu, cu participarea mecanismelor antinatriuuretice, antidiuretice.

Hiperosmia tisulară poate fi determinată de:

a) reținerea eritrocitelor în capilarele țesuturilor în dereglările hemocirculației locale cu ieşirea din acestea a electroliților şi metaboliților;

b) diminuarea transportului activ al ionilor prin membranele celulare în caz de hipoxie tisulară;

c) ieşirea masivă a ionilor din celulele alterate;

d) creşterea gradului de disociere a sărurilor în mediile acide.

Capacitatea coloizilor țesutului conjunctiv de a reține apa (şi de a se tumefia) creşte în caz de acidoză. Ea se intensifică de asemenea la acțiunea hialuronidazei asupra mucopolizaharidelor din substanța fundamentală, în inaniție. S-a demonstrat că insulina facilitează procesul de reținere a lichidului în țesuturi.

Un mecanism patogenetic important al edemelor osmotice este activarea sistemului renină-angiotenzină-aldosteron, aceasta conducând la reabsorbția intensă a sodiului în rinichi, hipernatri-

emie, hiperosmia lichidului intestiţial şi creşterea presiunii efective de filtrare transcapilară .

4. *Edemele membranogene.* Factorii ce măresc permeabilitatea pereţilor capilarelor sanguine pentru proteine contribuie la apariţia edemelor membranogene. Mecanismul patogenetic principal al acestor edeme constă în extravazarea proteinelor plasmatice în lichidul interstiţial, mărirea presiunii efective de filtrare şi intensificarea filtrării. Acelaşi mecanism patogenetic stă şi la baza edemelor în caz de creştere a concentraţiei proteinelor şi a presiunii oncotice a lichidului interstiţial drept consecinţă a depolimerizării proteinelor tisulare.

S-a constatat că factorul membranogen participă la instalarea practic a tuturor variantelor de edeme (generale şi locale) – de ex., în glomerulonefrita acută, insuficienţa cardiacă, edeme toxice, alergice, inflamatorii.

Factorii principali care măresc permeabilitatea vasculară sunt:

a) supraextinderea pereţilor capilarelor (hiperemia arterială şi venoasă);

b) mărirea «porilor» pereţilor capilarelor sub acţiunea mediatorilor (histamina, serotonina);

c) leziunea endoteliocitelor, contracţia fibrelor actomiozinice intraendoteliale cu „sfericizarea" acestora (acţiunea toxinelor şi acidozei);

d) lezarea membranei bazale (activarea enzimelor).

Paralel cu creşterea permeabilităţii pereţilor vasculari din sânge în spaţiul interstiţial se filtrează proteine cu masa moleculară mare, ceea ce creşte presiunea oncotică în lichidul interstiţial. Permeabilitatea vasculară poate fi modificată şi de unele substanţe toxice exogene cum ar fi toxinele de şarpe şi insecte, toxine bacteriene, hipoxia gravă, hipertermia. Permeabilitatea crescută poate fi asociată cu hiperonchia lichidului interstiţial ca

urmare a transferului parțial de proteine plasmatice în țesut, eliberarea proteinelor din celulele alterate, mărirea capacităților hidrofile ale proteinelor interstițiului sub acțiunea surplusului de H^+, Na^+ sau deficitului de tiroxină și Ca^{2+}.

În contextul patogeniei edemelor membranogene trebuie de menționat și rolul migrării transcelulare și intercelulare a leucocitelor, care lasă după sine „canale" deschise în peretele capilar cu un diametru de cca 50–100 nm. Acest fapt intensifică și mai mult ieșirea proteinelor plasmatice în spațiul extravascular, conducând la micșorarea presiunii oncotice a plasmei, majorând-o în același timp în interstițiu. Fibrinogenul ieșit formează în jurul vaselor „manșete" ce împiedică difuzia oxigenului și a substanțelor nutritive și favorizează dezvoltarea hipoxiei tisulare.

Edemul membranogen de regulă se caracterizează printr-o dezvoltare rapidă și intensă. Mărirea permeabilității membranei capilare, chiar dacă este păstrat nivelul obișnuit al presiunii de filtrare, induce o creștere substanțială a volumului de lichid în țesut.

5. *Edemele alergice și inflamatorii* de asemenea sunt determinate de creșterea permeabilității vasculare. Reacțiile alergice acute induc eliberarea locală a substanțelor vasoactive (histamina etc.), care provoacă dilatarea vaselor patului microcirculator (pe fundalul spasmului venulelor) și măresc permeabilitatea capilarelor. Edemul alergic mai frecvent este localizat în piele, unde se manifestă în formă de papule (urticaria). Mai rar afectarea suprafețelor mari ale tegumentelor antrenează în proces laringele și bronșiolele cu îngustarea căilor respiratorii (edem angionevrotic). În pofida caracterului generalizat, edemul angionevrotic poate fi considerat ca o formă de edem local, deoarece este provocat de dereglările locale ale schimbului de lichid și nu de reținerea ionilor de sodiu și apă în organism.

În inflamație, de rând cu staza venoasă, crește evident permeabilitatea capilarelor sub influența mediatorilor inflamației: aminelor biogene (serotonina, histamina), kininelor (bradikinina), prostaglandinelor, leucotrienelor, ATP. O importanță deosebită are acidoza tisulară însoțită de acțiunea hidrolazelor lizozomale eliberate în focarul de inflamație.

6. *Edemul limfatic* este provocat de factori ce dereglează refluxul limfei. Mecanismul patogenetic principal al edemelor limfatice îl constituie acumularea de lichid interstițial ca urmare a circulației îngreuiate a limfei prin vasele limfatice vis-a-vis de filtrarea normală, ceea ce duce la acumularea treptată în țesut a lichidului edematios bogat în proteine (2–4 g/100 ml). În normă timp de 24 ore se formează cca 2 l de limfă.

Dereglarea refluxului limfatic poate fi constatată în caz de hipoplazie înnăscută a vaselor limfatice, compresiunea lor de către cicatrice (spre exemplu, extirparea nodulilor limfatici în mastectomia radicală), afecțiuni maligne ale ganglionilor limfatici, neurospasmul vaselor limfatice. Creşterea presiunii venoase centrale în insuficiența cardiacă opune rezistență returului limfatic din țesut în patul sanguin. Insuficiența dinamică a circulației limfatice – incoerența dintre formarea intensă a limfei şi posibilitățile reduse ale refluxului ei – se constată în edemele nefrotice, caşectice, ascite.

În tulburări ale limfogenezei şi limfodinamicii cu dereglarea drenajului limfatic o cantitate mare de proteine ieşite din capilare prin pinocitoză şi prin ultrafiltrare nu este înlăturată şi se acumulează în spațiul interstițial. După o perioadă îndelungată de timp, pe măsura acumulării proteinelor, presiunea coloidal-osmotică în interstițiu creşte, ceea ce duce la apariția edemului. La început edemul limfatic este lax, moale, iar mai târziu țesutul edematiat se fibrozează, devenind dur, consistent, la palpare nu lasă amprente. Ulterior fibroza poate conduce la îngroşarea epi-

dermului. Spre exemplu, staza limfatică de lungă durată în țesuturile membrelor inferioare apărută la dilatarea varicoasă a venelor facilitează acumularea în ele a proteinelor cu intensificarea sintezei fibrelor de colagen şi dezvoltarea elefantiazisului.

În rezumat se poate conchide că patogenia diferitelor forme de edeme este complexă cu participarea concomitentă a factorilor mecanici, membranari şi oncotici.

Edemele combinate

Spre deosebire de edemele simple, din punct de vedere patogenetic edemele asociate ce acompaniază diferite procese patologice sunt mult mai complicate.

1. Edemul cardiac. Cauza apariției acestui edem o constituie insuficiența cardiacă, ce se caracterizează printr-o scădere evidentă a debitului cardiac. Mecanismul principal de dezvoltare a edemelor cardiace în prima perioadă („preedem") îl constituie creşterea presiunii venoase, atât centrale cât şi periferice, ceea ce conduce la intensificarea filtrării şi diminuarea reabsorbției lichidului în capilare *(factorul hemodinamic şi congestional de dezvoltare a edemului).* Concomitent surplusul de lichid tisular se fixează de coloizi. Totodată în lanțul patogenetic se implică reflexele declanşate de excitarea volumoreceptorilor cu hipersecreția aldosteronului, intensificarea reabsorbției sodiului în tubii renali şi cu creşterea concentrației acestuia în sânge. În acelaşi timp în dezvoltarea edemelor se implică veriga patogenetică renală prin următorul mecanism. Micşorarea debitului sanguin renal (redistribuirea hemocirculației, micşorarea fracției sanguine renale) activează sistemul renină-angiotenzină-aldosteron, ceea ce intensifică şi mai mult reținerea sodiului şi apei în organism *(factorul osmotic al edemelor).* Instalarea hipernatriemiei şi hiperosmiei serveşte drept cauză a supraexcitării osmoreceptorilor hipotalamici cu intensificarea secreției de ADH, ceea ce favorizează reabsorbția apei în rinichi şi sporirea volumului de

sânge circulant – hipervolemia. Micşorarea volumului filtratului renal – consecinţă a micşorării presiunii arteriale şi diminuării debitului hemocirculaţiei renale la fel serveşte drept cauză a hipervolemiei. De menţionat că în cazul hipovolemiei posthemoragice acest mecanism este raţional şi vizează restabilirea volemiei, însă în lipsa hipovolemiei în insuficienţă circulatorie, reflexele descrise conduc la hipervolemie, suprasolicitarea miocardului funcţional insuficient, ceea ce contribuie la creşterea şi mai marcată a presiunii venoase centrale şi la progresarea edemelor.

De rând cu aceasta excesul de sodiu trece din patul vascular, acumulându-se în ţesuturi cu instalarea hiperosmiei, care favorizează reţinerea lichidului în spaţiul interstiţial şi serveşte drept cauză a debutului perioadei a doua („edem") – perioada manifestărilor clinice ale edemului.

Concomitent insuficienţa circulatorie condiţionează dezvoltarea hipoxiei şi acidozei tisulare, care măresc permeabilitatea peretelui vascular (*factorul membranogen* în dezvoltarea edemului), intensificând extravazarea lichidului şi a proteinelor plasmatice în interstiţiu. Presiunea venoasă ridicată şi edemul, care compresionează vasele limfatice, împiedică refluxul limfei, implicând astfel în patogenia edemului şi *factorul limfogen.*

Tulburarea circulaţiei sanguine în ficat (staza venoasă) provoacă leziuni celulare, favorizează distrofia ficatului, ceea ce conduce la diminuarea funcţiei lui de proteosinteză şi la dezvoltarea hipoonchiei – *factorul hipooncotic al patogeniei edemelor.*

Aşadar, edemul cardiac se caracterizează printr-o patogenie complexă, care include mecanismele patogenetice congestive, hiperosmotice, membranogene şi hipooncotice.

2. *Edemele renale.* Edemele renale se împart în edeme predominant nefrotice şi edeme predominant nefritice.

Veriga principală în dezvoltarea *edemelor nefrotice* (în sindroamele nefrotice) este dereglarea reabsorbției canaliculare a proteinelor din urina primară, în special a albuminelor, şi pierderea excesivă de proteine cu urina, ceea ce duce la scăderea concentrației lor în plasma sanguină (hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipoonchia). După cum s-a constatat, proteinuria în sindromul nefrotic este atât în relație cu creşterea selectivă a permeabilității membranei glomerulare față de proteinele cu masa moleculară medie (cca 70–200 kilodalton), cât şi cu dereglarea reabsorbției lor în tubii renali. Pierderea proteinelor cu urina poate ajunge la 30–50 g/24 de ore (în normă nu depăşeşte 50 mg). Or, factorul coloido-osmotic stă la baza dezvoltării edemelor nefrotice. Ca urmare a hipoproteinemiei sporeşte transsudarea lichidului din vase în țesut, se instalează hipovolemia, ce serveşte drept cauză a activării sistemului „renină-angiotenzină-aldosteron" cu reținerea sodiului şi apei. În consecință survine al doilea mecanism patogenetic – hiperosmolaritatea plasmatică, care stimulează secreția de ADH urmată de intensificarea reabsorbției apei. E posibilă de asemenea şi creşterea sensibilității epiteliului canalicular față de aldosteron şi ADH.

Edemele renale nefritice se dezvoltă în glomerulonefrita difuză acută drept consecință a tulburărilor circulației sanguine renale şi filtrării glomerulare, ce favorizează reținerea apei şi sărurilor în organism. Cele menționate sunt determinate de secreția excesivă de aldosteron ca urmare a ischemiei renale (îndeosebi a stratului cortical), ce contribuie la activarea sistemului „renină-angiotenzină-aldosteron". Hipernatriemia, care sporeşte o dată cu diminuarea filtrării electroliților în glomeruli, prin intermediul osmoreceptorilor activează secreția ADH, ceea ce contribuie atât la intensificarea reabsorbției apei în tubii distali şi colectori, cât şi la creşterea permeabilității unei porțiuni imense din sistemul capilar al organismului – „capilarită generalizată".

Concomitent, la pacienții cu glomerulonefrită s-a determinat și creșterea activității kalicreinei plasmatice, care la rândul său mărește permeabilitatea vasculară. Or, în patogenia edemelor nefritice se includ mecanismele hiperosmotice și membranogene.

Particularitățile distinctive ale edemelor nefritice sunt: a) conținutul sporit de proteine în lichidul edematios; b) hidrofilia crescută a țesutului conjunctiv determinată de acțiunea aldosteronului, ADH, substanțelor biologic active, kininelor și prostaglandinelor secretate de rinici.

3. Ascita și edemele în ciroza hepatică. Mecanismul principal în dezvoltarea ascitei îl constituie deteriorarea circulației sanguine intrahepatice cu creșterea ulterioară a presiunii hidrostatice a sângelui în bazinul venei porta – mecanismul congestiv. Treptat, lichidul se acumulează în cavitatea abdominală până la o presiune, care opune rezistență suficientă pentru a opri extravazarea de mai departe în cavitatea abdominală, împiedicând astfel progresarea ascitei. Presiunea oncotică a plasmei în acest caz nu se micșorează atât timp cât este păstrată funcția de proteosinteză a ficatului. Concentrația de proteine în lichidul ascitic, de regulă, este mare. O dată cu creșterea presiunii hidrostatice în regiunea venei porta transsudarea lichidului depășește capacitatea de transport a căilor limfatice și în consecință se instalează insuficiența limfodinamică. O dată cu instalarea insuficienței hepatice scade capacitatea proteinsintetică și concentrația proteinelor plasmatice – astfel se asociază și mecanismul hipooncotic. Concomitent degradarea insuficientă a aldosteronului de către ficatul compromis conduce la hiperaldosteronism secundar cu concentrația scăzută de sodiu și crescută de potasiu în urină, salivă și sudoare. Concomitent crește concentrația de sodiu și scade concentrația de potasiu în sânge – hipernatriemia și hipokaliemia – astfel survine mecanismul hiperosmotic al edemelor hepatice.

Or, patogenia edemelor în afecțiunile hepatice cronice (îndeosebi cu evoluție în ciroză) sunt condiționate de staza sângelui în sistemul portal, micşorarea sintezei de proteine în ficat, ceea ce conduce la hipoproteinemie şi la diminuarea presiunii oncotice a plasmei sanguine, la reținerea activă a sodiului în organism drept consecință a hiperaldosteronismului secundar (degradarea insuficientă a aldosteronului în ficat).

4. *Edemul caşectic.* Această variantă de edeme apare în caz de inaniție generală sau la o penurie substanțială de proteine în rația alimentară, cât şi în maladii însoțite de pierderi de proteine (gastroenterite, colită ulceroasă) cu hipoproteinemie (hipoalbuminemie) pronunțată, avitaminoze grave. Scăderea consecutivă a presiunii oncotice a plasmei sanguine şi a volumului de sânge circulant contribuie la activarea mecanismelor homeostatice de corecție a bilanțului hidric (hipersecreția de aldosteron şi ADH). În rinichi sporeşte reabsorbția sodiului (respectiv se micşorează excreția) cu instalarea ulterioară a hipernatriemiei. Astfel, mecanismele patogenetice ale edemelor caşectice sunt hipoonchia şi hiperosmia.

5. *Sindromul edematios la copii.* Patogenia edemelor la copii are multe mecanisme comune cu cea a edemelor la adulți, însă există şi unele particularități. Astfel la nou-născuți (îndeosebi la cei născuți prematur) edemul se poate dezvolta îndată după naştere şi poate fi consecință a hipoproteinemiei relative tranzitorii din cauza conținutului sporit de apă în organism, diminuării funcției de concentrație a rinichilor, permeabilității celulare crescute. De regulă edemul apare la 3–4 zile după naştere şi dispare în curs de o săptămână. Edemul generalizat uneori însoțeşte boala hemolitică a nou-născuților.

Edemul la copiii sugaci deseori este condiționat de labilitatea ereditară a metabolismului hidric cu pierderea rapidă de lichide (de ex., la privațiunea de săruri şi glucide) şi reținerea

bruscă a acestora din cauza modificărilor în dietă. În tulburări cronice ale digestiei la copii (sindromul malabsorbției, dizenteria recidivantă) se intensifică pierderea proteinelor cu mucozitatea intestinală. Dezvoltarea edemelor la copii poate fi provocată şi de insuficienţa vitaminelor C şi celor din grupa B.

În primele luni de viaţă la copii se poate manifesta hipotireoza (atireoză) cu tabloul mixedemului.

La copiii de vârstă fragedă nu se constată hidrolabilitate crescută datorită reglării mai perfecte a bilanţului hidro-electolitic. La ei edemele, de regulă, se dezvoltă în aceleaşi maladii ca şi la cei maturi. Cauze deosebite pot fi celiachia şi mucoviscidoza. Mecanismul de bază al edemelor în aceste cazuri este hipoproteinemia.

Sindromul nefrotic primar poate apărea la copiii în vârstă de 2–5 ani. El este însoţit de o pierdere masivă de proteine de până la 10–15 g/24 ore, aceasta conducând la hipoproteinemie gravă, hipoonchie cu dezvoltarea edemelor imense.

La adolescenţi dezvoltarea edemelor poate fi în legătură cu glomerulonefrita acută difuză (care poate decurge şi cu sindromul nefrotic). O altă cauză a edemelor poate fi amiloidoza renală, insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică, flebotromboza etc. Cu vârsta, la copii creşte incidenţa edemelor alergice (în particular, edemul angionevrotic). De menţionat că edemul inflamator este foarte pronunţat, deoarece la această vârstă componentul exsudativ este mult mai accentuat. Conform celor expuse, în dezvoltarea diferitelor variante de edeme participă mai multe mecanisme patogenetice comune, spre exemplu, creşterea presiunii hidrostatice în vase, creşterea permeabilităţii vasculare, micşorarea presiunii oncotice a sângelui etc. Îndeosebi e necesar de evidenţiat sporirea sensibilităţii tubilor renali către aldosteron şi ADH.

Din punct de vedere clinic evoluţia edemelor parcurge câteva stadii. În *primul stadiu* are loc creşterea în organism a ma-

sei de apă legată (edem latent, preedem). În cazurile, în care presiunea apei atinge valoarea presiunii interstiţiale şi atmosferice, se începe *stadiul al doilea* – edem manifest, ce se exprimă prin acumularea de lichid liber în interstiţiu.

Pe parcursul dezvoltării edemelor în organism se implică o serie de mecanisme compensatorii, care pot micşora volumul edemelor, uneori chiar anihilându-le. Din acestea fac parte: intensificarea refluxului limfatic, transportul proteinelor micromoleculare din lichidul interstiţial, ceea ce duce la micşorarea presiunii coloidal-osmotice a lui. În cazul când aceste mecanisme compensatorii sunt insuficiente, dar edemul încă nu se manifestă clinic se vorbeşte despre *starea de preedem.*

Edemul localizat în diferite organe

1. Edemul pulmonar. Pătrunderea lichidului din capilare în interstiţiul pulmonar este determinată de permeabiltatea distinctă a endoteliului lor pentru apă, ioni, proteine şi echilibrul dintre presiunea hidrostatică şi oncotică a sângelui. Se ştie că circulaţia sanguină pulmonară funcţionează la o presiune hidrostatică joasă (pentru artera pulmonară presiunea sistolică este de cca 24 mm/Hg, iar în capilarele din mica circulaţie – cca 8 mm/Hg). Deoarece presiunea coloidal-osmotică a plasmei constituie cca 25 mm/Hg, iar cea hidrostatică numai 8 mm/Hg, în capilarele circulaţiei mici filtrarea nu are loc. La acest nivel are loc numai resorbţia. În cazul când presiunea hidrostatică în capilarele micii circulaţii devine mai mare decât cea coloidal-osmotică a plasmei, lichidul iese din capilarele pulmonare – apare edemul. Lichidul edematios la început se acumulează în interstiţiu (stromă), iar apoi şi în alveole, provocând respectiv edemul interstiţial şi alveolar. În consecinţă se deteriorează schimbul de gaze în plămâni cu hipoxia şi hipercapnia acută (asfixia) şi moartea.

Mecanismele patogenetice de bază în dezvoltarea edemului pulmonar sunt:

a) creşterea presiunii capilare în mica circulaţie din cauza hipertensiunii venoase (insuficienţa ventriculului stâng), a hipertensiunii capilare în tromboza venelor pulmonare, a hipertenziei pulmonare acute (eliberarea catecolaminelor, colagenozele), a micşorării presiunii oncotice a plasmei sanguine;

b) creşterea permeabilităţii capilarelor (eliberarea substanţelor biologic active în inflamaţie, afecţiuni toxice etc.);

c) dereglarea drenajului limfatic în ţesutul pulmonar.

Edemul pulmonar se poate manifesta şi în reacţiile alergice de tip imediat – edemul angionevrotic Quincke, boala serului. Importanţă deosebită în patogenia edemului pulmonar alergic are creşterea bruscă a permeabilităţii capilarelor sub acţiunea mediatorilor eliberaţi masiv din mastocite, bazofile, trombocite (histamina, serotonina, leucotrienele etc.). Tulburarea permeabilităţii pereţilor vasculari şi alveolari reprezintă mecanismul principal în dezvoltarea edemului pulmonar în infecţiile acute, la inhalarea substanţelor toxice (dioxidul de azot, compuşii fosfororganici), în ventilaţia pulmonară artificială de lungă durată, în sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID). Importanţă patogenetică are şi micşorarea presiunii parţiale a oxigenului în alveole, care conduce la hipertonusul vaselor pulmonare (de ex., în inhibiţia profundă a centrului respirator, obstrucţia acută a căilor respiratorii etc.).

Edemul pulmonar poate fi provocat şi de scăderea bruscă a presiunii în cavitatea pleurală (negativă în condiţii fiziologice) în caz de evacuare rapidă a colecţiilor pleurale sau a lichidului ascitic.

2. *Edemul cerebral s*e întâlneşte în diverse leziuni ale encefalului (leziuni traumatice, boli infecţioase, tumori, tulburări cerebrovasculare). Edemul cerebral propriu-zis prezintă acumularea lichidului în spaţiul extracelular al substanţei albe, dereglând astfel conexiunile nervoase, ceea ce provoacă disfuncţii cerebra-

le tranzitorii. În edemul cerebral lichidul se acumulează în jurul vaselor şi celulelor (edem perivascular şi pericelular), în timp ce tumefierea encefalului se manifestă prin edematierea astrocitelor, afectarea fibrelor gliale, descompunerea mielinei. De regulă, edemul cerebral se asociază cu tumefierea celulelor, care în unele cazuri depăşeşte edemul propriu-zis. În cazul, în care encefalul se tumefiază, are loc hidratarea bruscă a substanţei lui ce conduce la estomparea circumvoluţiunilor, comprimarea şi micşorarea cavităţilor ventriculilor. Efectul sumar al edemului şi tumefierii creierului este creşterea presiunii intracraniene şi intracerebrale. Creşterea presiunii intracraniene se manifestă clinic prin cefalee şi edemul discului nervului optic (papildema). Creşterea excesivă a presiunii poate deplasa lobul temporal al encefalului în jos, în orificiul namet al cerebelului (hernia namet) sau poate deplasa amigdalele cerebelului în foramenul occipital mare (hernia mindalică), ce poate provoca moartea din cauza compresiunii centrului vasomotor din trunchiul cerebral.

Consecinţele edemelor. Edemele cronice grave conduc la creşterea presiunii mecanice în organe, tulburarea schimbului capilaro-interstiţial şi al transportului activ transmembranar al substanţelor, hipoxie tisulară, hipotrofie, distrofie, leziuni celulare, necroză, atrofie şi fibroză. Totodată are loc dereglarea funcţiei specifice a organelor, scade rezistenţa şi creşte susceptibilitatea organului faţă de infecţii. Edemul unor organe prezintă pericol direct pentru viaţă. Astfel, edemul cerebral, edemul pulmonar sau acumularea lichidului în cavităţile pericardiace şi pleurale poate provoca dereglarea activităţii cardiace şi pulmonare.

Semnificaţia biologică a edemelor. Edemul prezintă un proces patologic cu dereglarea homeostaziei şi necesită corecţie medicală în conformitate cu etiologia şi patogenia lui.

18.4. Dereglarea limfodinamicii

Tulburarea circulației limfatice se manifestă prin insuficiența refluxului limfatic, ce poate avea diferite forme. Semnele timpurii ale dereglării refluxului limfatic se traduc prin stagnarea limfei (limfostază) şi dilatarea vaselor limfatice. În calitate de reacție cu caracter adaptativ şi compensator, stagnarea limfei suscită deschiderea vaselor anterior nefuncționale sau formarea *de novo* a colateralelor, restructurarea vaselor limfatice, care se transformă în cavități lărgite cu pereți subțiri (limfangioectazii) sau cu formarea în pereții lor de extinderi multiple – dilatarea varicoasă a vaselor limfatice.

Ca manifestare a decompensării circulației limfatice este *edemul limfogen,* sau limfedemul. Limfedemul poate fi local (regional) şi general. Atât limfedemul local, cât şi cel general poate fi acut şi cronic. Limfedemul general acut se întâlneşte rar (de ex., în tromboza bilaterală a venelor subclaviculare). În aceste cazuri creşterea presiunii venoase în venele cave conduce la staza retrogradă în sistemul limfocirculator – de la ductul toracic până la capilarele limfatice. În țesuturi destul de repede se dezvoltă modificări distrofice până la nesroză celulară.

Limfedemul general cronic se întâlneşte în pletora venoasă generală şi se manifestă prin apariția în organe şi țesuturi a modificărilor distrofice, atrofice, necrotice şi sclerotice drept consecință a hipoxiei tisulare cronice.

Limfedemul local acut apare în caz de obturare a vaselor limfatice ramificate (de exemplu, embolie cu țesut tumoral), compresiune sau ligaturare a vaselor, ganglionilor limfatici în timpul intervențiilor chirurgicale etc. În aceste cazuri dezvoltarea colateralelor contribuie la restabilirea de sine stătător a circulației limfatice.

Limfedemul local cronic poate fi congenital sau achiziționat. Cel congenital este condiționat de hipoplazia (subdezvol-

tarea) sau aplazia (lipsa înnăscută) vaselor şi ganglionilor limfatici în membrele inferioare. Limfedemul local cronic achiziționat se dezvoltă în caz de compresie cu tumoare sau golirea vaselor limfatice (de ex., în inflamație cronică, scleroză, la extirparea chirurgicală a ganglionilor limfatici în cancerul mamar), precum şi în tromboza venelor. Staza cronică a limfei conduce la hipoxie tisulară şi exercită astfel acțiune sclerogenă. Clinic apar modificări ale membrelor inferioare ce poartă denumirea de elefantiazis. Pe fundalul limfedemului de regulă se dezvoltă limfostaza, se formează trombi proteici, conducând la creşterea permeabilității capilare, uneori la ruperea pereților lor însoțită de limforee. În caz de limforee internă se dezvoltă ascita hiloasă şi hilotoraxul. *Ascita hiloasă* este acumularea în cavitatea abdominală de lichid hilos (limfă cu conținut sporit de grăsimi) la o stază limfatică în organe sau la lezarea vaselor limfatice ale intestinului şi mezoului. Lichidul hilos de culoare albă se aseamănă cu laptele. *Hilotoraxul* – acumularea lichidului hilos în cavitatea pleurală în legătură cu lezarea ductului toracic în timpul intervențiilor chirurgicale sau la administrarea medicamentelor, obturarea cu trombi sau compresiunea lui de o tumoare.

Consecințele dereglării limfogenezei şi refluxului ei sunt determinate în primul rând de tulburările metabolismului tisular, condiționate de insuficiența nu numai a circulației limfatice, ci şi a celei venoase (staza venoasă) şi de procesele patologice stereotipe – creşterea presiunii mecanice, alterarea celulelor, tulburarea schimbului capilaro-interstițial şi al transportului transmembranar activ de substanțe, hipoxia tisulară, hipotrofia, distrofia, necroza, atrofia şi fibroza, dereglarea funcției organelor şi țesuturilor.

PROCESE PATOLOGICE TIPICE INTEGRALE

Procesele patologice integrale sunt procese patologice cu alterarea concomitentă a structurii şi cu dereglarea funcţiilor majorităţii organelor vitale. În patogenia proceselor patologice tipice integrale sunt posibile două variante de dezvoltare.

La acţiunea primară generalizată a factorului patogen asupra organismului apar procese integrale primare, care cuprind majoritatea organelor şi sistemelor cu localizarea leziunilor în structurile celulare şi cu apariţia proceselor patologice celulare. Ulterior procesele patologice celulare conduc la o nouă generalizare cu declanşarea de procese patologice integrale secundare. Schema generală a acestor procese:

factorul patogen cu acţiune generală ⇒ procese patologice integrale primare ⇒ leziuni celulare ⇒ procese patologice integrale secundare...

Astfel, evoluează hipobaria şi hipoxia atmosferică: privaţiunea de oxigen a organismului conduce la leziuni celulare în cele mai vulnerabile structuri ale SNC, care, la rândul lor, provoacă dereglări neurogene ale respiraţiei, circulaţiei sanguine; insuficienţa respiratorie şi circulatorie aprofundează leziunile celulare, care alterează şi mai mult funcţiile SNC. Reverberarea proceselor cu alternarea localizării şi generalizării aprofundează procesele patologice până la ireversibilitate şi incompatibilitate cu viaţa.

În a doua categorie de procese acţiunea primară a factorului patogen poartă caracter localizat şi este orientată asupra celule-

lor unui organ cu dezvoltarea proceselor patologice celulare primare; procesele patologice celulare prin generalizare conduc la procese patologice integrale cu insuficienţa organelor vitale, iar acestea din urmă provoacă leziuni celulare secundare. Schema generală a acestor procese poate fi prezentată astfel:

factorul patogen cu acţiune locală ⇒ leziuni celulare primare ⇒ procese patologice generale ⇒ leziuni celulare secundare ...

Astfel, în compresia îndelungată a muşchilor scheletici (crush – sindromul) leziunea miocitelor şi aferentaţia nervoasă, resorbţia produselor alterării celulare conduc la intoxicarea generală a organismului şi la dereglări grave ale activităţii nervoase, circulaţiei sanguine, respiraţiei, la insuficienţă renală. Insuficienţa poliorganică consecutivă sindromului crush aprofundează şi lărgeşte arealul leziunilor celulare.

Deoarece manifestările proceselor patologice generale sunt comune pentru majoritatea factorilor patogeni şi au mecanisme principial similare la majoritatea speciilor biologice, ele se referă la categoria *proceselor patologice integrale tipice*. Din categoria de procese patologice tipice integrale face parte şocul, stresul, hipo- şi hipertermia generală, febra, hipoxia, hiperoxia, dishidriile (deshidratarea, hiperhidratarea), dismineralozele, dismetabolismele, dishormonemiile, dereglările echilibrului acido-bazic, toxemiile, bacteriemiile, reacţia fazei acute şi alte dishomeostazii.

19. Dishomeostaziile metabolice. Dismetabolismele generale

Metabolismul reprezintă schimbul de substanţe dintre organism şi mediul ambiant: substanţe nutritive, care servesc drept material plastic pentru menţinerea homeostaziei structurale şi surse energetice pentru menţinerea homeostaziei funcţionale,

lor unui organ cu dezvoltarea proceselor patologice celulare primare; procesele patologice celulare prin generalizare conduc la procese patologice integrale cu insuficienţa organelor vitale, iar acestea din urmă provoacă leziuni celulare secundare. Schema generală a acestor procese poate fi prezentată astfel:

factorul patogen cu acţiune locală ⇒ leziuni celulare primare ⇒ procese patologice generale ⇒ leziuni celulare secundare ...

Astfel, în compresia îndelungată a muşchilor scheletici (crush – sindromul) leziunea miocitelor şi aferentaţia nervoasă, resorbţia produselor alterării celulare conduc la intoxicarea generală a organismului şi la dereglări grave ale activităţii nervoase, circulaţiei sanguine, respiraţiei, la insuficienţă renală. Insuficienţa poliorganică consecutivă sindromului crush aprofundează şi lărgeşte arealul leziunilor celulare.

Deoarece manifestările proceselor patologice generale sunt comune pentru majoritatea factorilor patogeni şi au mecanisme principial similare la majoritatea speciilor biologice, ele se referă la categoria *proceselor patologice integrale tipice*. Din categoria de procese patologice tipice integrale face parte şocul, stresul, hipo- şi hipertermia generală, febra, hipoxia, hiperoxia, dishidriile (deshidratarea, hiperhidratarea), dismineralozele, dismetabolismele, dishormonemiile, dereglările echilibrului acido-bazic, toxemiile, bacteriemiile, reacţia fazei acute şi alte dishomeostazii.

19. Dishomeostaziile metabolice. Dismetabolismele generale

Metabolismul reprezintă schimbul de substanţe dintre organism şi mediul ambiant: substanţe nutritive, care servesc drept material plastic pentru menţinerea homeostaziei structurale şi surse energetice pentru menţinerea homeostaziei funcţionale,

substanţe minerale (macroelemente şi oligoelemente), apa şi oxigenul necesar pentru procesele oxidative.

Metabolismul include două procese diametral opuse şi echilibrate: anabolismul – reacţii endotermice de sinteză a substanţelor compuse din substanţe elementare şi catabolismul – reacţii exotermice de scindare a substanţelor compuse până la substanţe simple.

Metabolismul tuturor substanţelor formează un lanţ de procese consecutive care include:

1) ingerarea substanţelor exogene, care, la rândul său, depinde de alte două condiţii – motivaţia consumului şi disponibilitatea substanţelor necesare;

2) digestia substanţelor nutritive ingerate – procesul de scindare a substanţelor exogene genetic heterogene până la substanţe elementare, genetic indiferente, care pot fi interiorizate în organism;

3) interiorizarea – absorbţia din tractul digestiv al substanţelor genetic indiferente şi transferul acestora în mediul intern al organismului;

4) transportul substanţelor de la locul absorbţiei spre structurile consumatoare sau metabolizante;

5) menţinerea homeostaziei substanţelor nutritive în mediul intern al organismului:

6) transferul transmembranar al substanţelor din mediul intern în interiorul celulei;

7) procesele metabolice intracelulare – procesele anabolice şi catabolice;

8) eliminarea din celule în mediul intern al deşeurilor metabolice;

9) transportul deşeurilor metabolice prin mediul intern spre organele excretoare;

10) excreţia deşeurilor metabolice şi menţinerea homeostaziei mediului intern.

De rând cu dismetabolismele celulare (distrofiile celulare) există şi dismetabolisme generale.

Dishomeostaziile metabolice – dismetabolismele generale reprezintă procese patologice tipice integrale apărute la acţiunea factorilor patogeni endogeni (*dismetabolisme congenitale)* sau exogeni (*dismetabolisme achiziţionate*) şi se caracterizează prin dereglarea proceselor metabolice la nivel celular, de organ şi integral.

Dereglările metabolismului pot surveni în orice proces din lanţul metabolic, alterând atât procesele metabolice succesoare, cât şi cele predecesoare. Consecinţele dismetabolismelor sunt procese patologice celulare (leziuni celulare, distrofii celulare, necroza, inflamaţia, atrofia, sclerozarea).

Dereglările metabolice poartă un caracter integral şi complex. Doar în scop cognitiv şi didactic se poate vorbi despre metabolismul fiecărei substanţe în parte, la fel ca şi despre dismetabolisme separate – glucidice, lipidice, proteice.

19.1. Dismetabolismele glucidice

19.1.1. Etiologia generală a dismetabolismelor glucidice
19.1.2. Hipoglicemia
19.1.3. Hiperglicemiile
19.1.4. Hipercetonemia
19.1.5. Galactozemia
19.1.6. Consecinţele dismetabolismelor glucidice

Mediul intern al organismului reprezintă mediul ambiant pentru celule. Din această cauză menţinerea compoziţiei şi nivelului constant optim al concentraţiei glucidelor (homeostazia glicemiei) este o condiţie indispensabilă pentru întreţinerea activităţii vitale a celulelor. Importanţa homeostaziei concentraţiei de glucoză în sânge rezultă din faptul că în timp ce pentru majoritatea organelor (muşchi, cord ş.a.) glucoza este doar o sursă alternativă de energie, pentru ţesutul nervos ea reprezintă aproape unica sursă energetică (În inaniţie creierul poate utiliza, deşi într-o cantitate foarte limitată, şi alte surse energetice – acizi graşi, corpi cetonici). Aceasta dictează necesitatea menţinerii stricte a glicemiei la nivel homeostatic. Deviaţiile glicemiei în direcţia hipo- sau hiperglicemiei antrenează procese patologice celulare (în primul rând în creier) cu consecinţe grave pentru organism.

19.1.1. Etiologia generală a dismetabolismelor glucidice

A. Dereglarea consumului glucidelor.

Consumul glucidelor poate fi dereglat fie de modificările motivaţiei alimentare, fie de disponibilitatea glucidelor necesare.

Motivaţia alimentară poarta atât caracter general, nespecific pentru ingerarea hranei în genere (*senzaţia de foame*), cât şi caracter selectiv ca o necesitate specifică de a consuma anumite substanţe nutritive. Această capacitate la om există la nivel inconştient şi se manifestă doar uneori prin anumite "pofte" culi-

nare sau prin perversiuni (consumul de cretă de către gravide) (De menționat că în experiment animalele alimentate cu substanțe nutritive luate separat – proteine, glucide, lipide, minerale – consumau aceste ingrediente în proporții fiziologic necesare, ceea ce dovedește existența unui mecanism de motivație alimentară selectivă pentru fiecare substanță alimentară.).

Mai frecvent se întâlnesc dereglări generalizate ale motivației alimentare exprimate prin pofta exagerată (*hiperrexia, bulimia*) cu ingerarea excesivă de alimente (*polifagia*), prin diminuarea (*hiporexia*) sau prin lipsa totală a poftei şi refuzul alimentației (*anorexia*). Din factorii etiologici ai dereglării motivației alimentare fac parte: dereglări ale activității nervoase în patologia neurologică şi psihiatrică (de ex., schizofrenia); patologia tractului digestiv (de ex., anaciditatea gastrică); tradiții culinare şi alimentare etnice, de familie ş.a.; motivație impusă conştient cu scopuri de corecție a siluetei ş.a.

Disponibilitatea substanțelor nutritive este un factor obiectiv important în dereglările metabolismului glucidic.

Rația alimentară a omului include următoarele glucide: monozaharide (glucoza, fructoza, galactoza); dizaharide (zaharoza, lactoza, maltoza); polizaharide (amidon, glicogen, celuloza) (De menționat că celuloza alimentară este indigerabilă pentru om, constituind doar structuri mecanice cu rol de suport şi adsorbent pentru enzime digestive şi substanțe nutritive, excitant fiziologic al motilității intestinale.). Glucidele consumate sunt utilizate de organism preponderent în scopuri energetice (cca 40% din energia necesară organismului este furnizată de glucide), dar şi în scopuri plastice pentru sinteza unor substanțe de structură (acizi nucleici, glucozoaminoglicane ş.a.). Toate glucidele sunt reciproc ramplasabile, deoarece glucidul elementar este glucoza. Pe lângă glucidele exogene ingerate, acestea mai pot fi sintetizate şi din substanțe non-glucidice (aminoacizi, piruvat, glutamat ş.a.).

Consumul glucidelor. Datorită răspândirii largi în natură, accesibilității şi costului relativ mic deficitul spontan de glucide în raţia alimentară practic nu se întâlneşte. Mai frecventă este situaţia inversă, atunci când necesităţile energetice ale organismului sunt satisfăcute predominant prin consumul excesiv de glucide cu reducerea parţiala a altor ingrediente alimentare, în special a proteinelor.

Consumul excesiv de glucide se manifestă prin *hiperglicemie,* iar carenţa alimentară glucidică – prin *hipoglicemie.*

Consumul neechilibrat calitativ de glucide, substituirea reciprocă a glucidelor în raţia alimentară, nu antrenează consecinţe patologice, deoarece glucidele nu reprezintă substanţe de neînlocuit (substanţe esenţiale). Consumul predominant de monozaharide uşor asimilabile nu produc efecte patologice digestive, ci în special efecte metabolice asociate de hiperglicemie. Consumul predominant de polizaharide induce atât efecte metabolice, cât şi efecte digestive.

B. Dereglarea digerării glucidelor – *maldigestia glucidelor.*

Digestia constă în transformarea glucidelor complexe cu proprietăţi heterogene (di-, oligo- şi polizaharidelor) în glucide elementare genetic indiferente – monozaharide (glucoza, fructoza, galactoza). Acest proces se produce consecutiv pe parcursul pasajului bolului alimentar prin tubul digestiv şi expunerea acestuia acţiunii succesive a enzimelor conveierului enzimatic-amilaza salivară, amilaza pancreatică, dizaharidazele intestinale (zaharaza, lactaza, maltaza). Respectiv, dereglările digestiei glucidelor pot interveni la dereglarea diferitelor etape ale conveierului enzimatic. Maldigestia glucidelor are în calitate de factori etiologici dereglările secreţiei amilazei salivare, celei pancreatice şi a dizaharidazelor intestinale.

Consecinţa metabolică a maldigestiei glucidelor este carenţa glucidelor – *hipoglicemia.*

C. Dereglările absorbției intestinale a glucidelor – *malabsorbția.*

Din întreg spectrul de glucide doar monozaharidele (glucoza, fructoza, galactoza) se absorb din intestin în mediul intern. Absorbția monozaharidelor se efectuează pe parcursul întregului tract digestiv, începând cu cavitatea bucală, însă cvazitotalitatea de monozaharide se absoarbe în intestinul subțire. Absorbția monozaharidelor este un proces activ, care necesită energie. Deoarece absorbția are loc preponderent în intestinul subțire, cauzele malabsorbției glucidelor sunt afecțiunile intestinale: inflamația (enterite), defecte genetice ale enterocitelor (lipsa congenitală a enzimelor). Consecințele malabsorbției glucidelor sunt efectele patologice digestive (prezența glucidelor în bolul fecal din intestinul gros, dispepsia glucidică ș.a.) și efectele metabolice (carența de glucide – *hipoglicemia).*

D. Dereglările transformărilor intermediare ale glucidelor în ficat – ale *metabolismului intermediar.*

Ficatul are rol crucial homeostatic pentru glucide – funcția de *glucostat.* Principalele procese metabolice în ficat sunt:

a) *captarea* glucozei, galactozei și fructozei din sângele portal;

b) *conversia* fructozei și galactozei în glucoză;

c) transformarea glucozei în glicogen (*glicogenogeneza*);

d) scindarea glicogenului depozitat (*glicogenoliza*);

e) scindarea glucozei până la piruvat și acetil-KoA (*glicoliza*);

f) *oxidarea* acetil-KoA în mitocondrii până la produșii finali (dioxid de carbon și apă);

g) scindarea glucozei în *ciclul pentozic* cu formarea de acizi nucleici și donatori de protoni (*NADP.H)*;

h) sinteza glucidelor din substanțe non-glucidice – *gluconeogeneza* din piruvat, lactat, glutamat, aminoacizi;

i) sinteza lipidelor din glucide – *lipogeneza* din acetat ş.a.

Fiecare din aceste funcţii au importanţă deosebită nu numai pentru ficat, ci pentru întreg organismul. Din această cauză dereglările metabolice din ficat au consecinţe generale pentru organism.

Insuficienţa metabolică a ficatului are consecinţe complexe pentru metabolismul glucidic manifestate prin incapacitatea hepatocitelor de a efectua glicogenogeneza, micşorarea toleranţei faţă de glucide, micşorarea rezervelor de glicogen, mobilizarea intensă a lipidelor din ţesutul adipos. Insuficienţa ficatului se traduce prin episoade de *hiperglicemie* exagerată consecutiv ingerării hranei şi *hipoglicemie* consecutiv perioadelor de post.

La ingerarea alimentelor glucidele absorbite din intestin parvin spre ficat cu sângele portal. Hepatocitele afectate nu sunt apte să asimileze glucidele sanguine pentru sinteza glicogenului, din care cauză glucidele traversează ficatul şi condiţionează hiperglicemie în circulaţia mare. Micşorarea toleranţei faţă de glucoză se poate depista prin proba funcţională cu suprasolicitare cu glucoză, care constă în ingerarea orală pe nemâncate a 50 g de glucoză şi determinarea glicemiei iniţial şi pe parcursul a 2,5 ore după ingerare. În insuficienţa hepatică iniţial pe nemâncate se observă hipoglicemie. După ingerarea glucozei are loc hiperglicemia exagerată cu reîntoarcerea tardivă la normal. Hiperglicemia alimentară stimulează secreţia insulinei, care, însă, în incompetenţa hepatocitelor, nu asigură sinteza şi depozitarea glicogenului în ficat şi nu reduce hiperglicemia.

Hiperglicemia exagerată poate antrena glucozuria. Din contra, în intervalele dintre ingerarea alimentelor lipsa glicogenului în ficat şi incapacitatea ficatului afectat de a efectua gluconeogeneza face hipoglicemia persistentă cu manifestările clinice caracteristice – astenia nervoasă şi musculară, fatigabilitate, tremor.

Hipoglicemia pronunțată provoacă și reacții din partea sistemului nervos și endocrin: excitarea sistemului nervos vegetativ simpatic, secreția catecolaminelor de către medulosuprarenale, a glucocorticoizilor de corticosuprarenale, a glucagonului de către pancreasul endocrin. Aceste reacții în asociație cu epuizarea glicogenului în ficat stimulează lipoliza în țesutul adipos, eliberarea în sânge a acizilor grași, hiperlipidemia de transport cu lipoproteine de densitate foarte mare.

Din cauza incapacității ficatului de a sintetiza proteine transportoare de lipide la hiperlipidemia de transport se asociază și hiperlipidemia de retenție. Hiperlipidemia conduce la infiltrația și distrofia grasă a ficatului, care afectează și mai mult hepatocitele – astfel se închide cercul patogenetic vicios – afecțiunea primară a ficatului – depleția glicogenului în ficat – hiperlipidemia – distrofia grasă a ficatului – dereglarea metabolismului în ficat. De rând cu aceasta secreția abundentă de glucocorticoizi suscită proteoliza și gluconeogeneza.

Manifestările hiperglicemiei, în afară de nivelul ridicat de glucoză în sânge, este glucozuria și poliuria, deshidratarea, hemoconcentrația, polidipsia, eventual pot apărea edemul interstițial, intumescența și alterarea osmotică a celulelor, sinteza și depunerea excesivă a grăsimilor în țesutul adipos (obezitatea).

E. *Dereglări endocrine*

Metabolismul glucidelor este reglat de mai mulți hormoni, care posedă efect hipoglicemic (insulina) și hiperglicemic (glucagonul, catecolaminele, glucocorticoizii, somatotropina).

Dereglările complexe ale metabolismului glucidic intervin în deficitul de insulină în *diabetul zaharat.*

19.1.2. Hipoglicemia

Hipoglicemia este micşorarea concentraţiei de glucoză în sânge mai jos de 0,08 % (4,4, mMol/L). Glucoza sângelui este esenţială pentru organele, care utilizează pentru energogeneză doar glucoza – creier, medula suprarenalelor, stratul medular al rinichilor, eritrocite.

Normoglicemia – concentraţia normala de glucoză în sânge, este menţinută în limite foarte înguste – 5,5–6 mmol/l (80–120 mg/dL; 0,08–0,12 %).

Normoglicemia este rezultatul echilibrului a două procese: consumul perpetuu al glucozei de celulele organismului şi recuperarea consumului de glucoză prin absorbţia acesteia din tractul digestiv, mobilizarea glucidelor din rezervele endogene (glicogenoliza) şi prin sinteza glucidelor *de novo* din substanţe non-glucidice (gluconeogeneza). Predominarea absolută sau relativă a unuia din aceste două procese – a aportului sau a consumului – influenţează valorile glicemiei şi provoacă devierile acesteia de la constant. Dilema menţinerii homeostaziei glicemiei constă în faptul că spre deosebire de utilizarea glucozei, care poartă caracter perpetuu, aportul alimentar al acesteia este discontinuu, episodic. Atunci, când glucidele nu se ingerează cu alimentele timp de câteva ore, nivelul glicemiei este menţinut la valoarea de 0,7–0,9%. După ingerarea glucidelor glicemia creşte repede (peste 30 minute) până la 1,50 %, restabilindu-se peste 1,5–2 ore. Ficatul este prima barieră în calea glucidelor parvenite aici cu sângele venei porta din tubul digestiv. Ficatul captează surplusul de glucoză, transformând-o în glicogen. În cazul, când ficatul nu asimilează tot surplusul de glucoză din sânge, aceasta este captată de alte organe: muşchii scheletului, care o transformă de asemenea în glicogen, ţesutul adipos, care o transformă în lipide. Sângele bogat în glucoză stimulează secreţia de către celulele beta pancreatice a insulinei, care contribuie la utilizarea glucozei de către organe, sinteza de glicogen cu reîntoarcerea glicemiei la normă.

Concentraţia glucozei în sânge este însuşi un mecanism de autoreglare a raportului dintre glicoliză şi glicogeneză. De menţionat că ficatul, spre deosebire de alte organe, nu posedă vre-un mecanism de accelerare a transportului transmembranar al glucozei. Din cauza că glucoza difuzionează liber în hepatocite, concentraţia acesteia în sânge şi în hepatocit este echilibrată. În aşa mod hepatocitul posedă în permanenţă informaţie despre glicemie, reacţionând prompt la fluctuaţiile acesteia prin stimularea glicogenogenezei în caz de hiperglicemie sau a glicogenolizei în caz de hipoglicemie. O altă particularitate a ficatului este glucokinaza hepatică – enzima, care stimulează fosforilarea glucozei pătrunse în hepatocit din sânge în glucozo-6-fosfat şi ulterior în glicogen. Glucokinaza hepatică are Km foarte joasă – $2x10^2$, ceea ce corespunde concentraţiei de glucoză egală cu 0,36%. Deoarece concentraţia normală a glucozei în sânge este de 0,1%, hepatocitele sunt foarte sensibile faţă de concentraţia glucozei în sânge. Insulina stimulează sinteza glucokinazei şi indirect sinteza de glicogen, care,

graţie structurii polimere şi masei moleculare mari, nu poate difuziona prin membrana citoplasmatică şi este reţinut intracelular – în aşa mod surplusul de glucoză este înlăturat din sânge şi depozitat în hepatocit.

Glucocorticoizii sunt antagoniştii insulinei şi stimulează gluconeogeneza prin activarea unor enzime specifice – aminotransferaze, piruvatcarboxilaza, fosfoenolpiruvatcarboxi-kinaza, glucozo-6-fosfataza. Concomitent, glucocorticoizii stimulează proteoliza în ţesuturi, furnizând aminoacizii necesari pentru gluconeogeneză.

Glucagonul stimulează enzimele de conversie a piruvatului în fosfoenolpiruvat. O altă acţiune a acestui hormon este stimularea lipolizei în ficat, ceea ce eliberează acizii graşi utilizaţi ulterior în gluconeogeneză.

Hipoglicemia poate fi rezultatul aportului insuficient sau al catabolismului intensiv de glucide. Cauzele hipoglicemiei prin aportul insuficient sunt inaniţia totală sau glucidică, epuizarea rezervelor endogene de glicogen în afecţiuni hepatice, renale, sepsis, hipoadrenalism, panhipopituitarism, prevalarea glicogenogenezei asupra glicogenolizei la administrarea insulinei exogene. O cauză importantă a hipoglicemiei este hipersecreţia insulinei de celulele beta pancreatice (de ex., în tumorile aparatului insular – insulinoma), ceea ce provoacă înmagazinarea glucozei în formă de glicogen, împiedicând mobilizarea acestuia chiar şi în condiţii de hipoglicemie. Cauză frecventă a metabolizării excesive a glucozei este hiperfuncţia organelor, în special efortul muscular (muşchii scheletului au masa totală de 1/2 din masa corporală).

Reacţiile compensatorii în hipoglicemie sunt iniţiate de sistemul nervos – apariţia senzaţiei de foame şi reacţii comportamentale orientate spre ingerarea alimentelor, excitaţia sistemului vegetativ simpatic şi de glandele endocrine – hipersecreţia de corticotropină din adenohipofiză, de glucocorticoizi din corticosuprarenale, catecolamine din medulosuprarenale, glucagon de celulele alfa pancreatice paralel cu inhibiţia secreţiei insulinei de celulele beta pancreatice. Rezultanta interacţiunii acestor procese este inhibiţia glicogenogenezei, stimularea glicogenolizei şi a gluconeogenezei, lipoliza, mobilizarea intensă a lipidelor din

țesutul adipos şi vizează restabilirea normoglicemiei şi acoperirea necesităților energetice.

Glicogenoliza în ficat şi în rinichi este inițiată de hipoglicemia de orice origine. Glicogenoliza este monitorizată în special de rezervele intracelulare de energie, iar poziția strategică o ocupă adenilatciclaza – enzima, care sintetizează AMP-ciclic. În stare de repaus celula conține cantități mici de AMP-ciclic. Excitarea receptorilor adenilatciclazei de către adrenalină sau glucagon stimulează porțiunea catalitică a adenilatciclazei, ceea ce catalizează desprinderea radicalilor fosforici de la ATP, esterificarea acestora cu riboza şi formarea de AMP-ciclic. Efectul final al AMP-ciclic este activarea enzimelor intracelulare ale glicogenolizei. Insulina posedă efect contrar, micşorând cantitatea de AMP-ciclic în celulă. Astfel, catecolaminele şi glucagonul intensifică glicogenoliza, în timp ce insulina o inhibă, activând concomitent glicogenogeneza.

De rând cu efectul direct asupra celulelor hepatice, hipoglicemia stimulează secreția din celulele alfa pancreatice a glucagonului, care de asemenea intensifică glicogenoliza. Aceste mecanisme asigură organismul cu glucoză doar până la epuizarea rezervelor de glicogen din ficat şi rinichi – în medie timp de 24 de ore de la sistarea ingerării glucidelor (inaniția). Din momentul epuizării rezervelor de glicogen şi reinstalării hipoglicemiei la nivelul subcritic pentru creier în reacțiile compensatorii se includ corticosuprarenalele cu secreția hormonilor glucocorticoizi, care declanşează neoglucogeneza prin stimularea sintezei enzimelor neoglucogenetice, intensificarea proteolizei în organele limfoide, țesutul conjunctiv şi muşchii striați, furnizând astfel aminoacizi liberi pentru procesul de sinteză a glucidelor. Aminoacizii eliberați în procesul proteolizei sunt utilizați pentru sinteza glucozei. Esența acestei reacții constă în menținerea glicemiei necesare creierului după epuizarea glicogenului ficatului

prin neoformarea glucozei din substanţe non-glucidice – piruvat, glutamat şi alţi aminoacizi. Această reacţie este practic similară reacţiei adaptative nespecifice – stresului, realizată la fel prin hipersecreţia ACTH-ului hipofizar şi a glucocorticoizilor corticosuprarenali. La persoanele sănătoase procesele de neoglucogeneză sunt antagonizate de insulină. Din această cauză în lipsa insulinei în diabetul zaharat glucocorticoizii exercită o acţiune neoglucogenetică necontrolată, ceea ce măreşte şi mai mult hiperglicemia. Paralel cu scindarea proteinelor pentru gluconeogeneză se instalează şi efecte eventual patogene: liza ţesutului conjunctiv, atrofierea ţesutului limfoid cu imunosupresie, atrofierea muşchilor striaţi.

De rând cu efectele descrise, hipoglicemia rezultă depleţia glicogenului în ficat, provocând intensificarea *lipolizei* în ţesutul adipos cu creşterea în sânge a conţinutului de lipide – hiperlipidemia de transport cu lipoproteine de densitate foarte mare (acizi graşi în asociaţie cu albuminele serice). Hiperlipidemia induce infiltraţia, iar ulterior şi distrofia grasă a ficatului.

Hipoglicemia are şi efecte metabolice celulare. Din efectele asupra metabolismului plastic ale carenţei glucidelor face parte deficitul de ribozo-6-fosfat (sursă de riboză serveşte glucoza), micşorarea cantităţii de ATP. Se dereglează de asemenea şi sinteza proteoglicanelor.

Hipoglicemia dereglează direct metabolismul energetic în celulele consumatoare de glucoză. Inhibiţia şuntului pentozofosforic rezultă micşorarea formării de NADH şi NADP.H, care reprezintă principalii donatori de protoni în procesele de reducere. O manifestare concretă a deficitului de protoni este incapacitatea de a resintetiza acizii graşi din acetat cu acumularea excesivă a acetil-CoA şi condensarea ulterioară a acestuia până la corpi cetonici – cetogeneza. Deficitul de acid oxalacetic (se sintetizează prin carboxilarea piruvatului generat în glicoliză) face

imposibilă includerea în ciclul Krebs a acetil-CoA. Aceasta, de rând cu producția perpetuă a acetatului în procesele de glicoliză şi beta-oxidare a acizilor graşi, duce la acumularea cantităților excesive de acetil-CoA, care în condiții de deficit de glucoză nu poate fi nici oxidat în ciclul Krebs, nici utilizat în resinteza acizilor graşi, devenind astfel un "impas biochimic". În atare condiții acetil-CoA este condensat cu formarea de corpi cetonici – acidul beta-hidroxibutiric, acetilacetic şi acetona – cetogeneza. Cetogeneză se manifestă prin cetonemie şi cetonurie, acidoză metabolică.

Or, consecințele metabolice ale hipoglicemiei sunt glicogenoliza cu epuizarea glicogenului ficatului, lipoliza, proteoliza, gluconeogeneza, cetogeneza.

Impactul hipoglicemiei asupra organelor este diferit. Cele mai sensibile la hipoglicemie sunt creierul, eritrocitele, muşchii scheletici.

Metabolismul glucidic în *creier* are importanță vitală pentru acest organ, fiind principala sursă energetică. Captarea glucozei de către creier este asemănătoare cu acelaşi proces din muşchi, iar hexokinaza cu Km egal cu 10^{-6} M asigură reținerea glucozei în celule. Nivelul critic al glicemiei pentru creier constituie 2,7 mmol/l sau 0,05 % (3,3 mmol/l sau 0,06% la bărbați şi 2,2 mmol/l sau 0,04% la femei) – mai jos de această concentrație celulele nervoase nu mai pot capta glucoza, încetează procesele de energogeneză prin oxidarea glucozei, scade nivelul de ATP în celule, ceea ce întrerupe funcțiile membranei citoplasmatice de menținere a gradientului electrochimic. Modificările funcționalității neuronului se manifestă prin diminuarea, iar apoi şi prin dispariția potențialului de repaus, depolarizarea celulei, areactivitatea neuronilor – inhibiție prin depolarizare. Manifestările clinice constau în inhibiția parțială a SNC (palpitație, tremor, cefalee, fatigabilitate, apatie, anxietate, disforie, somno-

lenţă, confuzie mintală), iar apoi şi inhibiţie totală (coma hipoglicemică – pierderea cunoştinţei, areflexia şi moartea în timp de câteva minute). Tratamentul patogenetic constă în furnizarea de glucide exogene – oral sau parenteral. De rând cu energogeneza, glucidele asigură sinteza în creier a neuromediatorilor, aminoacizilor, lipidelor, acizilor nucleici.

Deşi dependent de glucide, creierul în condiţiile de inaniţie cronică poate utiliza în cantităţi mici şi alte surse energetice – corpi cetonici, glutamatul, aspartatul.

Consecinţele directe ale hipoglicemiei pentru creier sunt leziunile celulare hipoenergetice, care pot conduce şi la necroză.

Metabolismul glucidelor în *eritrocite* este determinat de lipsa organitelor celulare, inclusiv a mitocondriilor şi a reacţiilor ciclului Krebs şi lanţului respirator. Energogeneza eritrocitelor este totalmente anaerobă. Glucoza pătrunde în eritrocite prin intermediul transportului facilitat şi este supusă glicolizei. Un produs colateral al glicolizei întâlnit în cantităţi mari în eritrocite şi care are mai multe funcţii este 2,3-difosfogliceratul (2,3-DPG). Difosfogliceratul are funcţie de sistem de tampon şi funcţie de rezervor de energie în lipsa creatinfosfatului şi glicogenului. Pe lângă aceasta, 2,3-DPG micşorează afinitatea hemoglobinei faţă de oxigen, facilitând procesul de cedare a oxigenului în ţesuturi.

Metabolismul glucidelor în *muşchi* este totalmente orientat spre satisfacerea necesităţilor proprii. Glucoza pătrunde intracelular prin intermediul transportului facilitat, care este stimulat de insulină. Hexokinaza miocitelor are Km cu mult mai mic decât cel al hepatocitelor. În stare de repaus în miocite se acumulează cantităţi considerabile de glicogen, care se scindează la contracţia miocitelor pe cale glicolitică şi pe cale oxidativă. Glicogenogeneza în miocite este unica reacţie anabolică; enzimele gluconeogenezei lipsesc. Glicoliza este procesul de scindare a gluco-

zei până la piruvat. Glicoliza include în calitate de procese intermediare esențiale izomerizarea glucozei până la fructozo-6-fosfat, fosforilarea acestuia până la fructozo-1,6-difosfat cu scindarea ulterioară în două molecule de triozofosfat. Glicoliza aerobă se termină cu formarea piruvatului, transformat ulterior cu concursul oxigenului în acetil-KoA. În lipsa oxigenului glicoliza anaerobă se termină cu formarea produsului intermediar – lactatul. Lactatul format din piruvat este eliminat în sânge şi poate fi metabolizat de ficat şi transformat în glucide.

În muşchii striați activitatea enzimelor glicolitice şi a celor mitocondriale este foarte înaltă. Aproape tot piruvatul este oxidat până la acetil-KoA, ceea ce preîntâmpină acumularea lactatului.

Glicogenozele – defectele ereditare ale enzimelor glicogenolitice, care fac imposibilă utilizarea glicogenului – de asemenea sunt însoțite de hipoglicemii.

Or, hipoglicemia sub nivelul critic conduce la procese patologice celulare – leziuni celulare, distrofii celulare, necroză.

19.1.3. Hiperglicemia

Hiperglicemia este creşterea concentrației de glucoză în sânge mai sus de 6,6 mmol/l sau 0,12%. Depăşirea acestui nivel maxim, spre deosebire de nivelul critic inferior, nu reprezintă o situație la fel de gravă pentru organism. Importanța biologică a hiperglicemiei excesive constă în faptul că performanța epiteliului tubilor renali de reabsorbție a glucozei din urina primară şi reîntoarcerea în sânge este limitată de concentrația acesteia de cca 10 mmol/l sau 0,18%. În aşa fel, cantitatea de glucoză din sânge asupra acestei limite rămâne în urina definitivă (glucozuria) şi este eliminată din organism. Doar la valori exagerat de mari (cca 500 mg%) hiperglicemia poate antrena aşa-numita comă hiperglicemică *noncetodiabetică.*

În linii mari mecanismul patogenetic al hiperglicemiei este dezechilibrul dintre aportul şi metabolizarea glucozei – fie că aportul de glucoză este excesiv, fie că consumul este diminuat.

Creşterea concentraţiei de glucoză în sânge se efectuează din mai multe surse. Aportul excesiv alimentar induce *hiperglicemia alimentară.* Mobilizarea intensă a glucozei din rezervele de glicogen induce *hiperglicemia de transport;* aceasta poate surveni la excitaţia sistemului vegetativ simpatic (stresul psihoemoţional, durere ş.a.), hipersecreţia catecolaminelor de medulosuprarenale (feocromocitom), hipersecreţia glucagonului. Hipersecreţia glucocorticoizilor (hipercorticismul primar sau secundar) conduce la hiperglicemie prin catabolizarea proteinelor şi *intensificarea neoglucogenezei.* Suplimentar glucocorticoizii, stimulează gluconeogeneza şi astfel provoacă hiperglicemie. Hiperglicemia poate fi şi consecinţă a imposibilităţii glicogenogenezei şi utilizării glucozei în lipsa insulinei – diabetul zaharat. De menţionat că intensificarea glicogenolizei şi a gluconeogenezei poate fi reacţie compensatorie în hipoglicemie, dar şi cauză a hiperglicemiei.

Hiperglicemia în stresul cronic, sindromul Coushing poate fi de asemenea privită ca un efect al hipercorticismului. Dintre alţi factori hiperglicemizanţi, care intensifică glicogenoliza, fac parte adrenalina, somatotropina, tiroxina, care activizează insulinaza cu efect hipoinsulinic.

Micşorarea consumului glucozei de către celule nu poate servi drept cauză a hiperglicemiei, deoarece metabolismul glucozei în celulele nervoase – principalii consumatori de glucoză – este păstrat la nivel constant înalt chiar şi în stare de repaus, ceea ce este esenţial pentru menţinerea gradientului electro-chimic (potenţialul de rapaus). Majoritatea cazurilor de hiperglicemie este în relaţie cu incapacitatea celulelor de a utiliza glucoza în lipsa insulinei (diabetul zaharat). În lipsa insu-

linei devin imposibile următoarele procese: transportul transmembranar al glucozei, glicogenogeneza, lipogeneza. În lipsa insulinei în diabetul zaharat glucocorticoizii exercită o acțiune de gluconeogeneză necontrolată, ceea ce mărește și mai mult hiperglicemia.

Reacțiile compensatorii în hiperglicemie

Reacțiile compensatorii în hiperglicemie vizează înmagazinarea, conversia în alte substanțe, utilizarea sau eliminarea din organism a surplusului de glucoză și se realizează respectiv prin glicogenogeneză, lipogeneză, glicoliză și glucozurie.

Glicogenogeneza este o reacție anabolică de sinteză a glicogenului din glucoză și, ca și orice reacție anabolică, necesită energie. Prima etapă a glicogenogenezei este fosforilarea glucozei până la glucoză-6-fosfat cu concursul glucokinazei, ATP și insulinei. Ulterior glucozo-6-fosfatul este transformat în glucozo-1-fosfat, iar acesta din urmă în glucoză-uridindifosfat. Glucoza-uridindifosfatul este un produs biochimic universal, o formă coenzimatică de glucoză, foarte reactivă, care interacționează fie cu alte molecule de glucoză, formând polimeri, fie cu proteinele sau lipidele, formând respectiv glicoproteine sau glicolipide. Uridindifosfoglucoza cu concursul glicogensintetazei se alipește la molecula inițială de glicogen, formând un lanț de până la sute de mii de monomeri. O altă enzimă ramifică molecula de glicogen, alipind lanțurile între ele. Astfel se formează molecula ramificată de glicogen. Stimularea secreției insulinei exercită încă o acțiune remarcabilă și anume stimularea transportului transmembranar al glucozei din sânge în adipocite, unde ulterior o transformă în lipide, care sunt depozitate în adipocitele țesutului adipos *(lipogeneza)*.

O altă reacție compensatorie în hiperglicemie este reducerea glicogenolizei și a gluconeogenezei prin inhibiția secreției de catecolamine, glucagon și glucocorticoizi. Hiposecreția și micșora-

rea concentrației catecolaminelor în sânge inhibă procesele de glicogenoliză, iar hiposecreția glucocorticoizilor inhibă gluconeogeneza. O altă reacție impusă cu caracter homeostatic este glucozuria. Deşi defavorabilă pentru organism prin pierderile de substanțe nutritive, glucozuria este o măsură de urgență pentru restabilirea normoglicemiei şi a parametrilor fizico-chimici ai sângelui (înlăturarea hiperosmolarității), care pot întreține fenomene patologice (intumescența celulară). Datorită acestor reacții apare tendința de restabilire a normoglicemiei.

Or, efectele hiperglicemiei persistente sunt: hipersecreția insulinei, glicogenogeneza cu înmagazinarea glucozei în formă de glicogen, lipogeneza cu depozitarea abundentă de grăsimi – obezitate, infiltrația grasă a organelor.

19.1.4. Hipercetonemia. Cetoacidoza diabetică (CAD)

Corpii cetonici (acetona, beta-oxibutiratul şi acetilacetatul) sunt produşi metabolici obişnuiți, care se formează într-o cantitate mică la condensarea acetatului format din glucide, acizi graşi şi din unii aminoacizi. Corpii cetonici sunt utilizați în ciclul Krebs în calitate de material energetic de către miocard şi muşchii striați sau convertiți în acizi graşi de către ficat. Hipercetonemia reprezintă mărirea concentrației corpilor cetonici în sânge ca urmare a cetogenezei intense întâlnită frecvent în diabetul pancreatic. Hipercetonemia este pivotul metabolic al sindromului numit cetoacidoză diabetică.

Cetoacidoza diabetică este o complicație frecventă a diabetului zaharat pancreatic. Astfel, conform datelor statistice cetoacidoza diabetică se întâlneşte la copii în 13 cazuri din 1000 de pacienți cu diabet zaharat. Patogenia CAD este determinată de micşorarea secreției insulinei şi mărirea raportului glucagon/insulină concomitent cu hipersecreția glucocorticosteroizilor. Micşorarea secreției insulinei, veriga principală în patogenia diabe-

tului zaharat, face imposibilă glicogenogeneza şi lipogeneza, intensifică secreţia glucagonului, care stimulează glicogenoliza şi lipoliza. Efectul rezultant este hiperglicemia în asociaţie cu hiperlipidemia de transport. Hiperglicemia este potenţată de inhibiţia glicolizei şi micşorarea clearance-ului glucidelor din sânge, iar hiperlipidemia este potenţată de inhibiţia lipogenezei. Paralel, o dată cu inhibiţia utilizării periferice a glucozei, creşte secreţia glucocorticoizilor, care stimulează proteoliza, gluconeogeneza şi amplifică hiperglicemia. Efectul sumar al deficienţei insulinei, hipersecreţiei glucagonului şi glucocorticoizilor este micşorarea conţinutului glicogenului în ficat, care de asemenea intensifică lipoliza, amplificând hiperlipidemia. Hiperlipidemia suscită intensificarea oxidării acizilor graşi cu formarea în exces a acetil-KoA. În deficienţa oxidării glucidelor se instalează deficienţa de oxaloacetat, necesar pentru încadrarea acetatului în ciclul Krebs şi deficienţa de NADP.H, necesar pentru resinteza acizilor graşi din acetat. În aceste condiţii se intensifică formarea de corpi cetonici din surplusul de acetil-KoA nesolicitat – cetogeneza. Or, hipercetonemia este rezultatul intensificării formării de acetil-KoA în ficat în combinaţie cu diminuarea clearance-ului periferic al acestor substanţe (lipsa oxalacetatului şi NADP.H). De menţionat că cetogeneza este iniţiată nu numai de insuficienţa insulinei în diabetul zaharat, dar şi de alte stări – infecţii, infarctul miocardului, accidente cerebrovasculare, traume, sarcină, stresul emoţional, pancreatita.

În sumă manifestările esenţiale ale CAD sunt hiperglicemia, hiperosmolaritatea sângelui, diureza osmotică cu hipovolemie policitemică, pierderea electroliţilor, hipercetonemia cu acidoză metabolică. Manifestările clinice ale CAD sunt poliuria, greaţa, voma, respiraţia Kussmaul cu miros de acetonă, tahicardie, acidoză metabolică cu micşorarea bicarbonatului mai jos de 10 meq/l. Din semnele paraclinice se evidenţiază hiponatriemia

mai jos de 120 meq/l, hiperkaliemia, hiperglicemie mai sus de 600 mg/% (0,6%) (se întâlneşte şi cetoacidoza euglucemică cu glicemia mai mică de 300 mg/%), hiperlipidemie, mărirea concentraţiei de acizi graşi în sânge, hipercetonemie, cetonurie, hiperamilazemia, hiperosmia interstiţială, exicoza celulară, alcaloza intracelulară cu acidoză extracelulară, micşorarea volumului sângelui circulant – hipovolemia, hipotensiune arterială, colaps,

Tratamentul patogenetic al CAD constă în corecţia volumului sângelui, restituirea insulinei, corecţia acidozei şi a electrolitemiei. Corecţia volumului de apă se efectuează în conformitate cu deficitul de apă calculat prin formula:

deficitul de apă = $V_{\text{apă necesar}} - V_{\text{apă actual}}$;

$V_{\text{apă necesar}}$ = 0,6 x masa corpului (kg); $V_{\text{apă actual}}$ = natriemia normală/natriemia actuală x masa corpului x 0,6. De exemplu: masa corpului este egală cu 60 kg, natriemia normală cu 140 mmol/l, natriemia actuală cu 170 mmol/l. Atunci, $V_{\text{apă necesar}}$ = 60x0,6=36 l, $V_{\text{apă actual}}$ = 140/170 x 60 x 0,6= 29,7 l, iar deficitul de apă = 36 l – 29,7 l = 6,3 l.

Din eventualele complicaţii grave ale terapiei incorecte ale CAD (complicaţii iatrogene) face parte edemul cerebral. Patogenia edemului cerebral constă în faptul că administrarea insulinei în CAD reduce rapid hiperglicemia mai jos de 250–300 mg/%, în timp ce concentraţia glucozei în ţesuturile creierului mai rămâne încă ridicată. Astfel se formează un gradient osmotic plasmă/creier, care suscită pasajul lichidului din plasmă în creier. Acelaşi efect îl are şi micşorarea presiunii oncotice în plasmă provocată de corecţia volemiei cu soluţii hipotonice de electroliţi. Edemul cerebral se manifestă clinic prin revenirea comei, compresia bulbului rahidian, stop respirator, moartea în 90% din cazuri.

Cetoacidoza alcoolică. Patogenia cetoacidozei alcoolice are la bază inaniţia în asociaţie cu micşorarea volumului sângelui şi

consumul de alcool, care în sumă stimulează cetogeneza prin micşorarea glicogenului ficatului, lipoliza intensă, sinteza de corpi cetonici, micşorarea clearance-ului corpilor cetonici în organele periferice. Însăşi alcoolul induce în ficat cetogeneza. Hipovolemia este consecinţă a micşorării consumului alimentelor, a vomei, inhibiţiei secreţiei vasopresinei de către alcool cu efect de poliurie. Excitarea sistemului vegetativ simpatic stimulează secreţia cortizolului şi concomitent inhibă secreţia insulinei, ceea ce intensifică lipoliza, provoacă hiperlipidemia. Intensificarea oxidării acizilor graşi până la acetil-KoA în condiţiile deficienţei de oxaloacetat şi NADP.H conduce la cetogeneză şi hipercetonemie.

Coma hiperglicemică hiperosmolară noncetonică se întâlneşte în hiperglicemia exagerată (350–3000 mg/%; 0,35–3%), în hiperosmolaritatea plasmei mai mare de 460 Mosm, însă decurge fără de cetonemie. Această varietate de comă constituie cca 10–30% din toate cazurile de comă diabetică. În tabloul clinic predomină poliuria, polidipsia, nicturia, letargia, anorexia, greaţa, voma, deshidratarea până la 25% din apa totală. Tratamentul patogenetic constă în corecţia hiperglicemiei, a echilibrului hidric şi electrolitic.

19.1.5. Galactozemia

Glucidele ingerate în intestinul subţire se absorb în sânge în formă de monozaharide – glucoză, fructoză şi galactoză. Prin sângele venei portă glucidele parvin în ficat. Hepatocitele transformă fructoza şi galactoza în glucoză, aceasta fiind ulterior transformată în glicogen sau eliminată în sânge. În aşa mod din hepatocite în sângele circulaţiei mari iese doar un singur glucid - glucoza. Procesul de transformare a galactozei în glucoză şi ulterior în glicogen parcurge câteva etape biochimice: fosforilarea galactozei până la galactozo-1-fosfat, transformarea acestuia

în uridindifosfogalactoză (UDP-galactoza), apoi în uridindifosfoglucoză.

Galactozemia reprezintă un defect enzimatic ereditar, incapacitatea congenitală a ficatului de a transforma galactoza în glucoză ce se manifestă prin creşterea concentraţiei de galactoză în sânge şi eliminarea galactozei cu urina (galactozurie). Galactozemia se moşteneşte în mod recesiv şi se manifestă prin lipsa enzimei specifice – transferaza, care catalizează transformarea galactozo-1-fosfatului în uridindifosfogalactoză (UDP-galactoza). În urma blocării lanţului biochimic are loc acumularea excesivă a produsului predecesor şi anume a galactozo-1-fosfatului, toxic pentru celulele nervoase. Astfel galactozemia ca entitate nozologică include prezenţa în sânge a galactozei (galactozemia), eliminarea galactozei cu urina (galactozurie), intoleranţa laptelui (lactoza este sursa alimentară de galactoză). Afecţiunile celulare se traduc prin distrofii celulare hepatice cu hepatomegalie, distrofii ale creierului cu subdezvoltare mintală, imbibiţia cristalinului cu dezvoltarea cataractei. Terapia patogenetică a galactozemiei constă în excluderea laptelui din raţia copiilor cu acest defect genetic. Ulterior, cu vârsta, în organism apar căi alternative de metabolizare a galactozei, ceea ce face posibil consumul limitat de lapte.

19.1.6. Consecinţele dishomeostaziilor glucidice

Consecinţele eventuale ale hipoglicemiei sunt leziunile celulare hipoenergetice, predominant leziunile neuronale, determinate de incapacitatea neuronilor de a utiliza alte substanţe energetice în afară de glucoză. Procesele patologice iniţiate de hipoglicemie se traduc prin leziuni celulare, distrofii, necroză, atrofie, sclerozare.

Acțiunea patogenă a hiperglicemiei este determinată de hiperosmolaritatea sângelui şi a lichidului interstițial, care provoacă edeme şi intumescență celulară cu citoliza osmotică.

Galactozemia provoacă leziuni celulare prin imbibiția organelor cu galactoză inutilizabilă, provocând edeme, intumescență celulară, leziuni celulare hiperosmolare, necroză, atrofie, sclerozare.

Hipercetonemia se traduce prin coma cetoacidotică, al cărei mecanism patogenetic este acidoza metabolică şi hiperosmolaritatea lichidelor organismului condiționată de hiperglicemie.

Hiperlipidemia este cauza infiltrației şi a distrofiilor celulare grase în ficat, miocard, rinichi, care la rândul său conduce la necroză, atrofie, sclerozare. Înmagazinarea excesivă a lipidelor în țesutul adipos conduce la obezitate cu toate fenomenele asociate.

19.2. Dismetabolismele lipidice

19.2.1. Etiologia generală a dismetabolismelor lipidice
19.2.2. Hiperlipidemiile
19.2.3. Hipercolesterolemia
19.2.4. Dereglările metabolismului lipidic în organe

19.2.1. Etiologia generală a dismetabolismelor lipidice

A. Dereglările *consumului de lipide.* Din lipidele disponibile pentru consum alimentar fac parte: trigliceridele (grăsimile neutre), fosfolipidele, colesterolul, lipoproteinele, vitaminele liposolubile. Din trigliceride fac parte grăsimile de origine animală şi uleiurile vegetale. În compoziția grăsimilor animale intră predominant acizii graşi saturați – palmitinic (16:0; prima cifra a raportului indică numărul de carboni în lanțul moleculei, iar a două cifră – numărul de legaturi duble), stearinic (18:0). În componența uleiurilor vegetale intră acizii graşi mono- şi polinesa-

turați: oleinic (18:1), linolic (18:2), linolenic (18:3) şi arahidonic (20:4).

Lipidele au rol biologic energetic şi plastic. Lipidele furnizează 40% din toată energia consumată de organism. Rolul plastic al lipidelor constă în faptul că acizii graşi nesaturați intră în componența membranelor biologice, colesterolul serveşte materie primă pentru sinteza multor substanțe – acizi biliari, steroizi, din acizii graşi polinesaturați se sintetizează prostaglandine ş.a.

Carența alimentară a lipidelor, deşi întâlnită rar cantitativ, este destul de frecventă în formă parțială de carență a diferitelor substanțe lipidice. Carența trigliceridelor este recuperabilă atât prin substituirea energetică cu alte substanțe (de ex., glucide), cât şi prin sinteza grăsimilor *de novo* (de ex., din acetat).

Acizii graşi nesaturați reprezintă substanțe esențiale, pe care organismul nu le poate sintetiza, din care cauză aportul lor alimentar este indispensabil. Necesitatea zilnică în acizi graşi nesaturați constituie pentru adulți cca 6 g. Carența acizilior graşi nesaturați se întâlneşte în lipsa uleiurilor vegetale în rația alimentară, iar manifestările carenței sunt determinate de rolul biologic, pe care îl joaca în organism aceste substanțe. Astfel, deficiența acizilor graşi nesaturați în membranele citoplasmatice modifică proprietățile mecanice ale membranei, vâscozitatea şi fluiditatea, metabolismul transmembranar, se micşorează sinteza prostaglandinelor. Vitaminele liposolubile A,D,E şi K sunt de asemenea substanțe esențiale cu rol biologic important în regenerare şi proliferare, în metabolismul fosfo-calcic, în funcționarea sistemului antioxidant şi a celui hemocoagulant.

Consumul excesiv de lipide are efecte digestive şi metabolice. Din efectele digestive face parte suprasolicitarea secreției bilei, hiperchinezia veziculei biliare, suprasolicitarea secreției sucului pancreatic. Absorbția abundentă a grăsimilor în mediul intern provoacă *hiperlipidemie alimentară* – mărirea concentra-

ţiei de lipide în sânge. Hiperlipidemia persistentă şi frecventă are cel puţin două efecte: depunerea excesivă a grăsimilor în ţesutul adipos (*obezitate*) şi *infiltraţia,* iar mai apoi şi *distrofia* grasă a organelor parenchimatoase (ficatul, cordul, glandele sexuale).

B. Dereglarea digestiei grăsimilor – *maldigestia lipidelor*

Din suma totală de lipide ingerate în organism 99% constituie grăsimile neutre – trigliceridele. Pentru asimilarea grăsimilor în tractul digestiv au importanţă majoră următoarele condiţii: prezenţa acizilor biliari necesari pentru emulsionarea grăsimilor, prezenţa enzimelor lipolitice, necesare pentru scindarea grăsimilor, capacitatea mucoasei intestinale de a absorbi produsele lipolizei şi capacitatea enterocitelor de a resintetiza trigliceridele şi de a forma chilomicroni. Respectiv şi cauzele principale ale dereglării digestiei grăsimilor sunt insuficienţa bilei (şi respectiv a acizilor biliari), insuficienţa lipazei, defecte şi leziuni ale enterocitelor.

Acizii biliari sintetizaţi în ficat din colesterol şi secretaţi în duoden reprezintă substanţe amfipatice cu proprietăţi hidrofobe şi hidrofile. Porţiunea steroidă a acizilor biliari reprezintă polul hidrofob, liposolubil, în timp ce glicina sau taurina din componenţa moleculei reprezintă polul hidrofil, hidrosolubil. Datorită acestor capacităţi acizii biliari posedă acţiuni detergente – emulsionează grăsimile, formând o suspensie fină stabilă în mediul apos. Emulsionarea grăsimilor măreşte considerabil suprafaţa de contact cu lipaza şi astfel accelerează lipoliza.

O altă structură formată de acizii biliari cu grăsimile sunt micelele. Spre deosebire de emulsia opacă formată de picături relativ mari (micrometri), micelele reprezintă o emulsie de picături infime (de nanometri) formate de un strat monomolecular de acizi biliari, acizi graşi, colesterol, fosfolipide. Din această ca-

uză suspensia de micele este străvezie, iar micelele mici sunt uşor absorbite de celulele epiteliale.

În lipsa acizilor biliari în tractul digestiv nu are loc emulsionarea grăsimilor şi formarea micelelor, ceea ce reţine scindarea acestora de către lipaza pancreatică – survine *maldigestia.*

Maldigestia lipidelor întreţine alte fenomene patologice din tractul digestiv – steatoreea, maldigestia altor substanţe nutritive (proteine, glucide), formarea de săpunuri şi dereglarea absorbţiei din intestin a mineralelor. Maldigestia grăsimilor împiedică şi asimilarea vitaminelor liposolubile, a colesterolului cu consecinţele respective – hipovitaminoze, insuficienţa sintezei acizilor biliari.

C. Dereglarea absorbţiei lipidelor – *malabsorbţia lipidelor.*

Dereglarea absorbţiei grăsimilor (malabsorbţia) poate fi consecinţă a maldigestiei, şi anume a emulsionării insuficiente a grăsimilor şi formării de micele (trigliceridele nu se absorb, decât în formă de micele), a lipolizei nefinisate (se absorb doar mono- şi digliceridele), a proceselor patologice din epiteliul intestinal.

Sub acţiunea lipazei pancreatice trigliceridele sunt scindate până la di- şi monogliceride (în proporţie mai mică se formează şi acizi graşi liberi). Din produsele lipolizei doar acizii graşi cu lanţul mai scurt de 10 carboni din componenţa laptelui pot fi absorbiţi direct în sânge. Mono- şi digliceridele sunt încorporate în epiteliocitele intestinului, unde are loc reesterificarea (resinteza) trigliceridelor. Acest proces poate fi afectat în leziunile epiteliului (enterită, atrofie, distrofie), hipovitaminoza A şi B, carenţa glicerofosfatului, inhibiţia fosforilării (intoxicaţia cu acid monoiodacetic, floridzină), inhibiţia sintezei fosfolipidelor în lipsa colinei. Ulterior trigliceridele resintetizate în epiteliocite sunt organizate în chilomicroni şi eliminate în limfă şi pe această cale parvin în circulaţia sanguină mare.

D. Dereglarea *metabolismului intermediar al lipidelor* în afecțiunile hepatice.

Funcțiile ficatului în metabolismul lipidic sunt reacțiile anabolice şi catabolice, rolul de depozit de lipide, de vitamine liposolubile. Din procesele catabolice fac parte lipoliza şi oxidarea acizilor graşi, iar din cele anabolice – sinteza acizilor graşi, lipogeneza, biosinteza colesterolului, a acizilor biliari, a fosfolipidelor, a lipoproteinelor. Conținutul mediu de lipide în ficat este de cca 1% din masa organului.

Insuficiența ficatului provocată de patologiile nemetabolice (inflamație, distrofie, fibroză) antrenează abolirea secundară a funcțiilor metabolice ale ficatului, inclusiv şi cu dereglări ale metabolismului lipidic. Din modificările majore ale metabolismului lipidic în insuficiența hepatică fac parte incapacitatea de a cataboliza lipidele şi colesterolul şi reținerea în exces a acestor substanțe în ficat – steatoza, infiltrația şi distrofia grasă a ficatului, incapacitatea de a sintetiza fosfolipide, lipoproteine, acizi graşi, dereglarea proceselor metabolismului glucidelor – dereglarea glicogenogenezei, micşorarea rezervelor de glicogen, cetogeneza. Procesele patologice sumare se exprimă prin depleția glicogenului, cetonemie, acidoză metabolică, infiltrație şi distrofie grasă secundară.

E. Dereglări endocrine. Dismetabolismele lipidice pot fi consecință a insuficienței secreției insulinei, hiposecreției tiroxinei, hipersecreției glucocorticoizilor.

19.2.2. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia reprezintă sporirea conținutului de substanțe lipidice în sânge.

Normolipidemia reprezintă menținerea constantă a conținutului total de lipide şi a spectrului de substanțe lipidice în sânge.

Conţinutul total de substanţe lipidice în sânge constituie 0,5±0,2%. Spre deosebire de glucide, homeostazia cantitativă a lipidelor în sânge nu este menţinută strict, concentraţia acestora oscilând într-un diapazon larg. De asemenea nu există valori critice ale lipidemiei, important fiind spectrul substanţelor lipidice în sânge, durata fluctuaţiilor şi starea organelor, care efectuează metabolismul lipidic. Din punct de vedere biochimic substanţele lipidice din sânge sunt reprezentate prin trigliceride, acizi graşi neesterificaţi, acizi graşi cu lanţul scurt, fosfolipide, colesterol. Toate aceste substanţe sunt transportate în diferite forme, care au şi o anumită semnificaţie fiziologică şi biochimică. Particularitatea generală constă în faptul că toate substanţele lipidice din sânge sunt compuşi asociaţi cu proteinele – lipoproteine.

În funcţie de forma de transport substanţele lipidice din sânge se divizează în chilomicroni, alfa-lipoproteine, pre-beta-lipoproteine, beta-lipoproteine şi albumine. În funcţie de substanţele lipidice din componenţa lor (trigliceride, fosfolipide, colesterol, acizi graşi) lipoproteinele au diferită densitate şi după acest criteriu se împart în lipoproteine cu densitate foarte mică, mică, mare şi foarte mare. Or, formele de transport al lipidelor în sânge sunt chilomicronii, lipoproteinele cu densitate foarte mică (pre-beta-lipoproteine), lipoproteine cu densitatea mică (beta-lipoproteine), lipoproteine cu densitatea mare (alfa-lipoproteine) şi lipoproteine cu densitatea foarte mare (acizi graşi în asociaţie cu albuminele).

Chilomicronii reprezintă forma de transport al lipidelor exogene de la tractul digestiv spre alte organe şi constău din trigliceridele absorbite direct din intestin şi cele resintetizate în epiteliocitele intestinale (88%), fosfolipide (8%), colesterol (4%) şi proteine (1%). Chilomicronii au densitatea mai mica de 1,006 (cca 0,96).

Chilomicronii parcurg următorul traseu: epiteliocitul intestinal – limfa ductului toracic – v.cava sup. – circulaţia mică – circulaţia mare. Chilomicronii din sânge sunt supuşi la două procese – lipopexia şi lipoliza, prin intermediul cărora sângele este epurat de lipide.

Lipopexia reprezintă procesul de fixare a lipidelor pe suprafaţa celulelor de origine mezenchimală, dar în special în plămâni. Astfel, plămânii sunt prima barieră metabolică în calea lipidelor absorbite din intestin. Din alte organe, care fixează chilomicronii, sunt miocardul, ţesutul adipos, endoteliocitele vasculare ş.a.

Al doilea proces consecutiv lipopexiei este lipoliza chilomicronilor. Lipoliza se efectuează printr-un şir de procese consecutive. Iniţial chilomicronii stimulează mastocitele şi endoteliocitele, care secretă heparina. Heparina stimulează lipaza lipoproteică din organele lipopectice enumerate, iar lipaza la rându-i scindează lipidele până la acizi graşi neesterificaţi. Prezenţa în sânge a chilomicronilor face plasma sanguină opacă, din care cauza lipoproteinlipaza, ce scindează chilomicronii din sânge, se mai numeşte "factroul de limpezire a plasmei". Astfel, grăsimile din chilomicroni sunt scindate până la acizi graşi, care parvin spre organele depozitare şi consumatoare.

Lipoproteinele cu densitate foarte mică (pre-beta-lipoproteine) au dimensiunile de 30–80 nm şi densitatea 1,006–1,019. Ele constau din trigliceride (50%), colesterol (25%), fosfolipide (25%). Lipoproteinele cu densitate foarte mică prezintă forma de transport al triglicerídelor endogene sintetizate în ficat spre alte organe consumatoare

– ţesutul adipos, muşchi ş.a. Deoarece lipoproteinele de densitate foarte mică sunt de asemenea hidrolizate de lipoproteinlipaza plasmatică şi citoplasmatică, acizii graşi formaţi în acest proces sunt accesibili pentru consum de către toate organele.

Lipoproteinele de densitate mică (beta-lipoproteine) au densitatea 1,019–1,063 şi diametrul particulelor de cca 20 nm. Ele se formează în sânge în urma desprinderii trigliceridelor din componenţa lipoproteinelor de densitate foarte mică sub acţiunea lipoproteinlipazei şi prezintă forma de transport al colesterolului spre organe. Lipoproteinele de densitate mică constau din colesterol (50%), fosfolipide (40%), trigliceride (10%). Substanţele din componenţa lipoproteinelor de densitate mică sunt utilizate de organele consumatoare: acizii graşi sunt utilizaţi în scop energetic, iar colesterolul – pentru renovarea membranelor citoplasmatice, sinteza dc acizi biliari, corticosteroizi ş.a.

Lipoproteinele de densitate mare (alfa- lipoproteinele) au densitatea de 1,063–1,21 şi diametrul de 5–30 nm. În compoziţia lor intră predominant fosfolipidele (50%), colesterolul (35%) şi trigliceridele (15%). Lipoproteinele de densitate mare se sintetizează în ficat în formă de predecesori, iar în sânge se îmbogăţesc cu colesterol şi se transformă reversibil în lipoproteine de densitate mare. Astfel lipoproteinele de densitate mare reprezintă forma de transport al fosfolipidelor spre organe, iar a excesului de colesterol neutilizat spre ficat, unde este utilizat pentru sinteza acizilor biliari sau eliminat din organism.

Lipoproteinele de densitate foarte mare au densitatea mai mare de 1,21 şi constau din acizi graşi în asociaţie cu albuminele plasmatice. Ele reprezintă forma de transport al acizilor graşi neesterificaţi formaţi în ţesutul adipos în urma lipolizei spre organele consumatoare. Deşi concentraţia în sânge a lipoproteinelor de densitate foarte mare este egală doar cu 20 mg%, ceea ce constituie numai cca 3% din lipidele totale din sânge, datorită metabolismului foarte intens, anume lipoproteinele de densitate foarte mare asigură cca 80% din necesităţile energetice ale organismului.

Insuficienţa sintezei de albumine în ficat diminuează capacitatea sângelui de a transporta acizii graşi eliberaţi din ţesutul adipos spre organele consumatoare. Insuficienţa sintezei în ficat a altor proteine de transport (alfa- şi beta-globuline) dereglează procesul de transport al trigliceridelor, acizilor graşi, colesterolului, fosfolipidelor, ceea ce induce infiltraţia şi distrofia grasă a organelor. Astfel se întâmplă în inaniţia proteică cronică sau la administrarea substanţelor, care inhibă sinteza proteinelor (de ex., antibioticele).

Fosfolipidele (fosfogliceridele) reprezintă compusul glicerolului, în care două grupe hidroxile sunt esterificate de acizi graşi, iar a treia – de radicalul fosfat. Din fosfogliceride face parte colina, inozitolul ş.a. Circa 3/4 din toate fosfolipidele ficatului şi a altor organe reprezentă compuşi, care conţin colină şi etanolamină, în timp ce pe seama altor fosfolipide (care conţin inozit, serină, glicerol) revine doar 1/4. Fosfolipidele reprezintă componenţii esenţiali ai membranelor celulare. Graţie capacităţilor amfipatice (hidrofile şi hidrofobe) ale moleculei de fosfolipide, acestea formează structuri bistratificate (porţiunea hidrofilă orientată înafară şi porţiunea hidrofobă în interiorul bistratului). Aceste structuri tipice pentru membrana celulară sunt încrustate

cu molecule proteice, aranjate în stratul exterior, interior sau străbătând ambele straturi. Fosfolipidele reprezintă structura de bază a membranei celulare, asigurând permeabilitatea acesteia, iar proteinele formează receptori, canale de penetrație a electroliților, pompe ionice și alte dispozitive funcționale.

Practic cvazitotalitatea de fosfolipide din organism se află în componența membranelor celulare și doar o cantitate mică se află în componența micelelor sau în soluții. Fosfolipidele din soluții sunt obligatoriu asociate la proteine, formând lipoproteine. În formă de lipoproteine fosfolipidele sunt transportate din reticulul endoplasmatic, unde sunt sintetizate, spre membranele organitelor celulare și citoplasmatice. Biosinteza fosfolipidelor în ficat satisface următoarele necesități: asigurarea cu diacilgliceride pentru procesul de sinteză în ficat a triacilgliceridelor (grăsimi neutre), mobilizarea mai facilă a grăsimilor din interiorul hepatocitului, reînnoirea fosfolipidelor și reparația membranei hepatocitelor, sinteza de fosfolipide transportate prin sânge (alfa-lipoproteine) spre alte organe. Sinteza de fosfolipide reprezintă una din funcțiile esențiale ale ficatului: pierderea acestei funcții antrenează consecințe grave atât pentru ficat, cât și pentru întreg metabolismul lipidic. Aceleași consecințe se observă și în cazul incapacității congenitale a ficatului de a sintetiza proteinele de transport, ceea ce dereglează transportul sanguin al colesterolului și fosfolipidelor.

Spre deosebire de glucide, referitor la lipide are importanță nu atât micșorarea, cât creșterea concentrației lor în sânge – *hiperlipidemia.*

Formele de hiperlipidemie se diferențiaza în funcție de originea și de compoziția chimică a lipidelor, care au condiționat hiperlipidemia.

Hiperlipidemia alimentară apare peste 2–3 ore după ingerarea lipidelor, atingând maximumul peste 4–6 ore cu revenirea la normal în timp de 9 ore. Hiperlipidemia alimentară este condiționată de absorbția lipidelor din intestin și este reprezentată prin cantități mari de chilomicroni formați în epiteliocitele intestinale (enterocite) în procesul de resinteză a trigliceridelor și de pre-beta – lipoproteine resintetizate în hepatocite din acizii grași absorbiți din intestin. Hiperlipidemia induce lipopexia – fixarea lipidelor de celulele plămânilor, macrofage, endoteliocite. Totodată are loc eliberarea heparinei din mastocite și bazofile, care activizează lipoproteinlipaza. Drept rezultat trigliceridele din componența chilomicronilor și pre-beta-lipoproteinelor sunt

scindate până la acizi graşi neesterificaţi, care sunt fixaţi şi transportaţi de albuminele serice. Ulterior acizii graşi sunt utilizaţi de organele consumatoare – ficatul şi ţesutul adipos, care resintetizează trigliceride, de miocard şi muşchii scheletului, care consumă respectiv 0,8 şi 0,1 meq de acizi graşi la 100 g de organ pe oră. Hiperlipidemia alimentară este amplificată de blocada sistemului macrofagal, de splenectomie, de micşorarea proceselor lipopectice în plămâni (fibroză, reducţia parenchimului, hiperventilaţie). De menţionat că excesul alimentar de clorură de sodiu inhibă lipoproteinlipaza serică şi menţine hiperlipidemia timp îndelungat.

Hiperlipidemia poate fi rezultatul ingerării excesive nu numai de lipide, ci şi de glucide, a căror cantitate depăşeşte capacităţile anabolice ale ficatului şi muşchilor, iar glucidele nesolicitate sunt supuse lipogenezei. Alcoolul, fiind un substrat pentru sinteza de acizi graşi, de asemenea provoacă hiperlipidemie.

Hiperlipidemia de transport reprezintă mobilizarea rezervelor de lipide depozitate în ţesutul adipos şi transportul acestora spre organele consumatoare. Lipoliza în ţesutul adipos este declanşată de micşorarea glicogenului în ficat, inaniţie, hipersecreţia de catecolamine la excitaţia sistemului nervos simpatic, hipersecreţia de ACTH şi glucocorticoizi în reacţia stres, hipersecreţia tiroxinei, efort fizic ş.a. În urma lipolizei se formează acizii graşi neesterificaţi, care se asociază la albuminele serice. Astfel, hiperlipidemia de transport este reprezentată prin lipoproteine de densitate foarte mare. Acizii graşi nesaturaţi sunt vehiculaţi cu sângele spre ficat, unde sunt transformaţi în trigliceride şi colesterol, spre miocard şi muşchii scheletului, unde sunt utilizaţi în scop energetic.

Hiperlipidemia de retenţie reprezintă persistenţa îndelungată în sânge a lipidelor atunci, când este diminuată capacitatea organelor de a le metaboliza. În ateroscleroză are loc micşora-

rea reactivității lipoproteinlipazei la heparină, din care cauză este inhibată lipoliza (scindarea trigliceridelor) circulante în sânge. În sindromul nefrotic, din cauza albuminuriei scade concentrația de albumine în sânge şi, respectiv, capacitatea lipopectică împreună cu capacitatea lipolitică a plasmei (hipoproteinemia inhibă lipoliza din cauza micşorării adsorbției şi asocierii trigliceridelor la receptorii celulari specifici de pe endoteliocite şi alte celule de origine mezenchimală şi parenchimatoasă). Paralel, în nefroze este inhibată şi capacitatea lipolitică a rinichilor, ceea ce de asemenea contribuie la persistența hiperlipidemiei. În diabetul zaharat hiperlipidemia este în relație cu inhibiția secreției glucagonului (hormon, care stimulează lipoliza în plămâni). De rând cu aceasta deficiența insulinei micşorează glicogenogeneza şi reduce rezervele de glicogen din ficat, ceea ce inițiază lipoliza în țesutul adipos. Acest proces este amplificat şi de deficitul de insulină, care el însuşi antagonizează lipoliza. Astfel, hiperlipidemia inițial prezentă şi condiționată de diminuarea lipolizei este suplimentată de hiperlipidemia de transport declanşată de deficiența insulinei. Aceasta conduce la sinteza în exces în ficat a trigliceridelor din acizii graşi prezenți în sânge, ceea ce provoacă infiltrația grasă a organului. Din cauza micşorarii concentrației insulinei este inhibat şi ciclul fosfogluconat al glucozei, din care cauză survine deficitul de NADP.H şi imposibilitatea de resinteză a acizilor graşi. În aceste condiții surplusul de acetil-KoA nesolicitat pentru resinteza acizilor graşi este utilizat pentru sinteza de corpi cetonoci – cetogeneza cu hipercetonemie şi cetonurie. În ateroscleroză hiperlipidemia este consecință a inhibiției heparinei şi ulterior a lipoproteinlipazei.

Hiperlipidemiile congenitale reprezintă defecte genetice ale enzimelor participante la metabolismul lipidelor.

În hiperlipidemia *tip I* lipseşte lipoproteinlipaza – enzima, care scindează trigliceridele serice din componența chilomicro-

nilor şi pre-beta-lipoproteinelor. Aceasta induce nivelul înalt de lipide în sânge chiar şi pe nemâncate şi o hiperlipidemie exagerată şi îndelungată după ingerarea grăsimilor. Persistenţa chilomicronilor în sânge (hiperchilomicronemia) provoacă depuneri de grăsimi în piele – xantome, în ficat şi splină – hepato- şi splenomegalia, uneori şi în pancreas, cu efectele clinice respective. Deoarece nivelul de colesterol şi de fosfolipide în sânge nu este mărit, hiperlipidemia de tip I nu creează riscul pentru ateroscleroză. Limitarea consumului alimentar de lipide şi glucide ameliorează clinica acestui sindrom.

Hiperlipidemia *tip II* se caracterizează prin mărirea în sânge a concentraţiei de colesterol, predominant în formă de beta-lipoproteine (lipoproteine de densitate mică) – hiperbeta-lipoproteinemia. Clinic se manifestă prin depuneri de lipide (colesterol) în piele, tendoane, vase sanguine chiar şi la persoanele tinere. Or, în această formă riscul de îmbolnăvire de ateroscleroză este foarte mare. Terapia vizează limitarea consumului de colesterol alimentar, inhibiţia sintezei colesterolului endogen şi intensificarea eliminării acestuia din organism.

Hiperlipidemia congenitală *tip III* se manifestă prin mărirea în sânge a trigliceridelor şi colesterolului. Clinic se manifestă prin fenomene de ateroscleroză a vaselor coronariene şi periferice şi se întâlneşte preponderent la adulţi.

În hiperlipidemia *tip IV* are loc mărirea concentraţiei de pre-beta-lipoproteine paralel cu hiperlipidemia glucidică. Această hiperlipidemie se mai numeşte endogenă, deoarece în patogenie predomină sinteza de către ficat a trigliceridelor din glucidele alimentare. Caracteristică pentru această formă este micşorarea toleranţei faţă de glucoză.

În hiperlipidemia *tip V* are loc combinarea hipertrigliceridemiei endogene cu cea exogenă cu nivel mărit de colesterol şi concentraţie foarte mare de triacilgliceride, cu risc pronunţat de

ateroscleroză, cu xantomatoză, pancreatită, neuropatie, hiperuricemie şi toleranţa redusă la glucoză.

19.2.3. Hipercolesterolemia

Hipercolesterolemia reprezintă mărirea în sânge a conţinutului de colesterol şi are diferită geneză. Hipercolesterolemia reprezintă veriga principală patogenetică a aterosclerozei şi este în corelaţie cu metabolismul colesterolului.

Spre deosebire de triacilgliceride, care servesc doar pentru scopuri energetice, colesterolul şi esterii acestuia sunt componenţi esenţiali ai membranelor celulare şi predecesori pentru sinteza de acizi biliari, hormoni steroizi, vitamina D.

Metabolismul colesterolului se efectuează în ficat, vezicula biliară, intestin şi în sistemul de recirculaţie intrahepatică (ficatul – bila – intestinul subţire – vena portă – ficatul). Colesterolul alimentar şi acizii biliari în intestine intră în componenţa micelelor, care sunt încorporate în enterocite, unde sunt scindate în triacilgliceride, acizi biliari şi colesterol. Triacilgliceridele şi colesterolul sunt incluse în chilomicroni şi în componenţa acestora pătrund în sângele portal. De menţionat că absorbţia colesterolului din intestine este limitată la maximum 0,5 g/zi, surplusul fiind eliminat cu masele fecale.

Colesterolul din componenţa chilomicronilor este reţinut de ficat, unde este transformat în acizi biliari (proces predominant), sau esterificat şi în formă de esteri încorporat în membrana hepatocitelor (proces minor). Acizii biliari eliberaţi în enterocite din componenţa micelelor sunt eliminaţi în sânge, parvin în ficat şi sunt reîntorşi în bilă. De menţionat că acizii biliari reabsorbiţi şi parveniţi în ficat joacă rol de feed-back negativ, inhibând neosinteza acizilor biliari din colesterol. Or, cu cât mai mulţi acizi biliari vor fi reabsorbiţi în sânge şi transportaţi spre ficat, cu atât mai puţin colesterol va fi utilizat pentru sinteza acestora

şi cu atât mai mare fa vi surplusul de colesterol rămas nesolicitat. Din contra, eliminarea intensă a acizilor biliari cu excrementele micşorează reabsorbţia acestora şi impune utilizarea intensă a colesterolului pentru sinteza acizilor biliari, micşorând rezervele de colesterol în organism. Acest principiu de reglare a nivelului colesterolemiei este utilizat în practica medicală pentru reducerea colesterolemiei, şi respectiv a riscului de ateroscleroză, prin administrarea colestiraminei – substanţă, care formează cu acizii graşi din intestin compuşi inabsorbabili eliminaţi cu excrementele.

O altă sursă de colesterol pentru organism este colesterolul endogen sintetizat de mucoasa intestinală şi de ficat din acetil-KoA (cca 2–4 g/zi). Suma colesterolului din ficat (exogen şi endogen) este eliminată în sânge pe două căi: în componenţa beta-lipoproteinelor de densitate mică şi alfa-lipopropteinele de densitate mare.

Din colesterolul circulant în sânge 70% revine pe seama esterilor cu acizii graşi nesaturaţi şi 30% pe seama colesterolului liber. Esterii colesterolului cu acizii graşi nesaturaţi din componenţa beta- lipoproteinelor (lipoproteine de densitate mică) sunt forma specifică de transport al colesterolului spre organele periferice, ale căror celule posedă receptori specifici pentru aceşti complecşi. Receptorii membranari reprezintă mecanismul-cheie de reglare a procesului de degradare a colesterolului. Insulina şi tiroxina stimulează sinteza receptorilor şi respectiv accelerează metabolismul colesterolului sanguin. Colesterolul liber şi AMP-ciclic inhibă sinteza de receptori pentru colesterol şi în consecinţă reţine metabolizarea acestui lipid.

După fixarea la receptorii membranari beta-lipoproteinele (de densitate mică) pătrund în lizozomii celulelor, unde sunt dezintegraţi până la colesterol liber greu oxidabil, care intră în componenţa alfa-lipoproteinelor. Alfa-lipoproteinele (lipopro-

teinele de densitate mare) conţin doar 20% de colesterol – aceasta este forma de conjugare şi reîntoarcere a colesterolului liber neutilizat de organe spre ficat, unde acesta se excretă cu bila. Astfel aceste două clase de lipide prezintă un antagonism metabolic: lipoproteinele de densitate mică (beta-lipoproteinele) transportă colesterolul de la ficat spre organe, contribuind la hipercolesterolemie şi prezintă un factor aterogen, în timp ce lipoproteinele de densitate mare (alfa-lipoproteinele) transportă colesterolul de la organe spre ficat, contribuind la micşorarea concentraţiei de colesterol în sânge şi prezintă un factor antiaterogen.

În sumă hipercolesterolemia poate fi rezultatul aportului alimentar excesiv, intensificării sintezei colesterolului, micşorării sintezei de acizi biliari din colesterol, micşorării numărului de receptori celulari pentru lipoproteine de densitate mică, micşorării concentraţiei lipoproteinelor de densitate mare (forma de transport al colesterolului spre ficat).

Ateroscleroza reprezintă depunerea lipidelor (preponderent a colesterolului şi esterilor săi) în intimă şi parţial în media arterelor, formând în peretele vascular sclerozat plăci sau aterome. În componenţa ateromelor intră, în afară de esterii colesterolului şi triacilgliceridelor, glucozaminoglicane, colagen, elastina, calciu, macrofage, detrit celular. Ateromele formate obturează lumenul arterei, conducând la ischemia organelor irigate – creier, cord, rinichi ş.a. La ruperea membranei fibroase a plăcilor conţinutul acesteia devine centru de agregare a trombocitelor, depunerii de fibrină şi trombogeneză. Factorii etiologici ai aterosclerozei sunt hiperlipidemia, în special a colesterolului (lipoproteine de densitate mică), hipertrigliceridemia, micşorarea conţinutului de lipoproteine de densitate mare, hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, factorii trombogenetici.

Principala manifestare morfologică a aterosclerozei este formarea ateromei, care prezintă un proces complex.

La omul sănătos lipoproteinele de densitate mică vehiculează colesterolul spre endoteliu şi alte celule, unde acesta este utilizat pentru formarea membranelor celulare. În caz de hiperlipidemie cu lipoproteine de densitate mică obişnuite sau modificate (echivalent cu hipercolesterolemie) lipoproteinele reacţionează cu receptorii specifici membranari şi sunt fagocitate de monocite, care ulterior emigrează şi îmbibă spaţiul subendotelial. În lizozomii monocitari colesterolul este eliberat din lipoproteinele înglobate cu formarea de esteri ai colesterolului, iar aceştia formează picături cu aspect de citoplasmă "spumoasă" (de unde denumirea de "celule spumoase"). În spaţiul subendotelial "celulele spumoase" mor cu eliberarea de colesterol, care formează placa ateromatoasă. Astfel, lipoproteinele cu densitatea mică, la fel ca şi lipoproteinele cu densitatea foarte mică, reprezintă două substanţe aterogene.

Lipoproteinele cu densitate mare sunt antagoniştii lipoproteinelor cu densitate mică (factori antiaterogeni). Aceste lipoproteine au masa moleculară de 10 ori mai mică decât lipoproteinele aterogene, datorită cărui fapt traversează peretele vascular, pătrund în spaţiile interendoteliale, extrag colesterolul din celule şi din componenţa altor lipoproteine prin intermediul enzimei lecitin-colesterolaciltransferaza şi transportă excesul de colesterol spre ficat, unde acesta este transformat predominant în acizi biliari. Or, patogenia aterosclerozei constă nu în hipercolesterolemie, ci în dislipoproteinemie – predominarea lipoproteinelor de densitate mică şi foarte mică asupra lipoproteinelor de densitate mare.

În aspect integral patogenia aterosclerozei are următorul tablou schematic. Iniţial în hipertensiunea arterială, la acţiunea toxinelor, în reacţiile imune, are loc leziunea endoteliului vas-

cular. Permeabilitatea crescută a endoteliului şi hipercolesterolemia reprezentată prin concentraţia sporită de lipoproteine aterogene (pre-beta- şi beta-lipoproteine) contribuie la pătrunderea acestora în subintimă şi stratul muscular, interacţiunea cu receptorii specifici, pătrund în macrofage şi miocite, unde se descompun până la colesterol liber. Colesterolul liber formează cu acidul butiric esteri, care se acumulează în aceste celule – apar "celulele spumoase". Ulterior macrofagii încărcaţi cu colesterol şi miocitele migrează din stratul muscular în intima vasculară, unde se intensifică sinteza prostaglandinelor şi proliferarea ţesutului conjunctiv, sinteza colagenului şi formarea plăcii ateromatoase. În consecinţă intima se îngroaşă, iar lumenul vascular se micşorează. Pe de altă parte, alterarea endoteliului iniţiază agregarea trombocitelor, sinteza de prostacicline cu acţiune antagonistă: PG_1 măreşte concentraţia de AMP-ciclic şi inhibă agregarea trombocitelor, în timp ce tromboxanul A_2 micşorează AMP-ciclic şi contribuie la agregarea trombocitelor. Salicilaţii micşorează activitatea ciclooxigenazei şi succesiv sinteza tromboxanului, iar în final – inhibă aterogeneza. Caracteristic pentru ateroscleoză este mărirea în sânge a lipoproteinelor de densitate mică şi foarte mică, a trigliceridelor şi colesterolului. Micşorarea concomitentă a concentraţiei de lipoproteine cu densitatea mare este un semn prognostic nefavorabil.

Factorii de risc pentru ateroscleoroză sunt: obezitatea, diabetul zaharat, hipodinamia, hipoxia, consumul exagerat de alimente, alcoolul, nicotina.

Din factorii de profilaxie a aterosclerozei fac parte: limitarea consumului alimentar de grăsimi şi colesterol, consumul uleiurilor vegetale, care conţin acizi graşi polinesaturaţi, consumul de celuloză, care asociază colesterolul în intestin, contribuie la eliminarea acestuia şi micşorează colesterolemia, administrarea substanţelor, care împiedică absorbţia colesterolului din trac-

tul digestiv (de ex., steroida vegetală beta-citosterina), substanțele, care reduc nivelul colesterolemiei – estrogene, tiroxina, acidul nicotinic, piridoxina, preparatele, care reduc reabsorbția acizilor biliari din intestin, impunând astfel ficatul să utilizeze surplusul de colesterol pentru sinteza acizilor biliari (colestiramina) sau preparatele, care inhibă sinteza colesterolului (clofibrat).

19.2.4. Dereglările metabolismului lipidic în organe

Infiltrația și distrofia grasă a ficatului reprezintă un proces patologic, care constă în acumularea excesivă în hepatocite a lipidelor ca rezultat al proceselor patologice în ficat (leziuni celulare, necroză celulară, inflamație) în asociație cu dismetabolismele generale (hiperlipidemii, dislipidemii, hipoglicemii, disproteinemii).

Infiltrația grasă a ficatului este acumularea în ficat a lipidelor în cantitate mai mare de 1% din masa organului fără afectarea organitelor celulare și este reversibilă. Distrofia grasă este consecință a infiltrației excesive și persistente a ficatului cu substanțe lipidice, care antrenează modificări funcționale și structurale ale organitelor celulare cu caracter ireversibil.

Din cele mai majore cauze ale infiltrației și distrofiei grase ale ficatului fac parte: leziunile celulare toxice (acțiunea substanțelor hepatotoxice – alcoolul, cloroformul, tetraclorura de carbon), hipoxice, infecțioase (hepatite), diabetul zaharat, inanița totală și inaniția proteică, consumul excesiv de grăsimi, mobilizarea intensă a lipidelor endogene din depozite, epuizarea glicogenului în ficat, hipersecreția catecolaminelor și glucocorticoizilor.

În patogenia infiltrației și distrofiei grase are importanță hiperlipidemia, în special hiperchilomicronemia, diminuarea activității lipolitice și oxidative a hepatocitului, diminuarea capacității de sinteză a fosfolipidelor.

În funcție de etiologie și patogenie se disting câteva forme de infiltrație grasă a ficatului.

Infiltrația grasă *alimentară* reprezintă invadarea ficatului cu chilomicroni proveniți din tractul digestiv de pe urma consumului excesiv de lipide.

Infiltrația grasă *de transport* reprezintă consecința mobilizării intensive a grăsimilor din țesutul adipos, a hiperlipidemiei cu lipoproteine de densitate foarte mare (acizi grași în asociație cu albuminele plasmatice). Lipoliza intensă poate fi inițiată de micșorarea glicogenului în ficat, excitarea sistemului vegetativ simpatic și hipersecreția catecolaminelor, stresul, anemia, hipoxia, inaniția, hipersecreția ACTH și glucocorticoizilor, a somatotropinei.

Importanță patogenetică esențială are și capacitatea hepatocitelor de a se debarasa de lipide. Acest proces include lipoliza și oxidarea ulterioară a acizilor grași în hepatocite, sinteza de fosfolipide și lipoproteine. Fosfolipidele, spre deosebire de grăsimile neutre, au și proprietăți hidrofile și asigură dispersarea fină a lipidelor și în atare formă ele pot fi eliminate din hepatocit. Fosfolipidul de bază în ficat este lecitina, pentru sinteza căreia este necesară colina. Pentru sinteza colinei sunt necesare grupele metilice donate de metionină, iar metionina la rându-i este aminoacidul din cazeina laptelui. În afară de aceasta pentru sinteza colinei este necesară vitamina B_{12}. Toate substanțele enumerate, care contribuie la metabolizarea grăsimilor și eliberarea hepatocitului de lipide se numesc lipotrope. O substanță lipotropă endogenă foarte activă este lipocaina secretată de celulele gama ale ducturilor pancreatice mici.

Sinteza lipoproteinelor în hepatocite este o formă de transport al lipidelor din hepatocite în sânge.

Or, homeostazia lipidică a ficatului reprezintă echilibrul dintre două procese: sinteza şi metabolizarea sau eliminarea lipidelor din hepatocite.

Consecinţă a distrofiei grase a ficatului este distrofia celulară, necroza celulară, atrofia, sclerozarea organului.

Obezitatea. Dereglarea metabolismului lipidic în ţesutul adipos se manifestă prin depuneri excesive localizate sau generalizate de grăsimi.

Circa 15% din masa corpului omului sănătos constituie grăsimile concentrate în celule specializate ale sistemului macrofagal – adipocite din ţesutul adipos. În aceste celule lipidele, predominant triacilgliceridele cu acizi graşi saturaţi sau mononesaturaţi, constituie 90% din masa celulară. Spre deosebire de alte organe, procesele metabolice în ţesutul adipos se reduc doar la lipogeneză şi lipoliză.

Lipogeneza se efectuează prin sinteza *de novo* a acizilor graşi din produşii metabolismului glucozei – acetil-KoA – cu concursul ATP, NADP.H şi alfa-glicerofosfatului. Aceasta explică faptul că lipogeneza şi acumularea grăsimilor în ţesutul adipos este un proces, care depinde într-o măsură mai mare de ingerarea excesivă a glucidelor decât a lipidelor. Glucoza, care parvine la adipocite, este supusă glicolizei, furnizând ATP şi citratul, necesar pentru sinteza acetil-KoA. Metabolizarea parţială a glucozei pe cale fosfogluconată furnizează protonii în componenţa NADP.H necesari pentru reacţiile de reducere în procesul lipogenezei şi alfa-glicerofosfatul necesar pentru sinteza glicerolului. Astfel, având toţi ingredienţii necesari, şi anume ATP, acetil-KoA şi alfa-glicerofosfatul, adipocitul sintetizează lipide din glucoză.

Altă sursă pentru lipogeneză în ţesutul adipos sunt acizii graşi din triacilgliceridele parvenite cu sângele în componenţa chilomicronilor sau a lipoproteinelor. Adipocitele, care posedă

enzima lipoproteinlipaza eliberează acizii graşi şi glicerolul din chilomicroni şi lipoproteine, le înglobează, utilizându-le pentru lipogeneză. De menţionat că din cauza lipsei enzimei glicerolkinaza adipocitele nu pot utiliza glicerolul, ci numai alfa-glicerofosfatul, format pe parcursul glicolizei. Din această cauză glicerolul eliberat din chilomicroni şi lipoproteine este reîntors ficatului şi altor organe, care pot să-l metabolizeze. Astfel, chiar şi pentru sinteza lipidelor din acizii graşi adipocitele au neapărat nevoie de glucoză ca sursă de alfa-glicerofosfat şi donatori de protoni. Insulina este hormonul, care stimulează lipogeneza prin intensificarea captării glucozei de adipocite şi concomitent stimulează glicoliza. De menţionat că adipocitele nu sunt capabile să sintetizeze lipoproteine.

Lipoliza în adipocite este asigurată atât de lipoproteinlipază de pe suprafaţa externă a membranei, cât şi de lipaza intracelulară, care acţionează asupra picăturii de grăsime depozitate. Sistemul de lipaze intracelulare este reprezentat prin două enzime: una atacă doar triacilgliceridele şi le scindează până la diacilgliceride, iar a doua enzimă scindează completamente diacilgliceridele până la acizi graşi şi glicerol. Activitatea primei lipaze este reglată de AMP-ciclic, a cărui sinteză este modulată de unii hormoni. Astfel, membrana adipocitelor este înzestrată cu receptori de două tipuri. Receptorii de primul tip răspund la acţiunea catecolaminelor, care intensifică sinteza intracelulară de AMP-ciclic şi astfel iniţiază lipoliza. Al doilea tip de receptori răspund la acţiunea insulinei, care antagonizează activaţia adenilatciclazei de către hormonii stimulanţi (catecolamine), micşorează concentraţia de AMP-ciclic şi inhibă lipoliza. Importanţa insulinei se manifestă elocvent în caz de diabet zaharat sau la inhibiţia secreţiei insulinei în inaniţie. În aceste cazuri în lipsa insulinei are loc activarea necontrolată a lipolizei în adipocite cu mobilizarea

abundentă a acizilor graşi şi invadarea lipidică a organelor, în primul rând, a ficatului.

Stresul emoţional, hipotermia, efortul muscular intensifică lipoliza fie prin hipersecreţia adrenalinei de către medulosuprarenale, fie prin noradrenalina eliminată de terminaţiunile adrenergice la excitaţia sistemului nervos simpatic.

Din alţi stimuli lipolitici fac parte ACTH, STH, glucagonul.

Obezitatea *primară* sau alimentară este rezultatul excesului alimentar de energie în comparaţie cu consumul real de energie. Predispoziţia genetică faţă de obezitate rezidă pe unele particularităţi metabolice, care determină randamentul utilizării substanţelor nutritive. Unul din aceste mecanisme este intensitatea funcţionării ciclurilor biochimice numite "inutile" – reacţiile reversibile, care decurg concomitent în ambele sensuri cu consum de energie (de ex., glucoza – glucozo-6-fosfat, fructoza – fructozo-1,6-difosfat). Din alte mecanisme face parte cuplarea indisociabilă a oxidării şi fosforilării şi prevalenţa oxidării glucidelor asupra glicolizei anaerobe. Astfel, randamentul înalt al utilizării substanţelor nutritive predispune la obezitate. Caracterul ereditar al obezităţii este dovedit prin descoperirea la om şi mamifere a genei obezităţii (engl. – *obese gene*), mutaţiile din componenţa căreia provoacă obezitatea. Fenotipul acestor mutanţi include depuneri excesive de grăsimi în ţesutul adipos, polifagia, activitatea fizică redusă, diminuarea bilanţului energetic, diabet zaharat tip II. Produsul expresiei genei ob este "proteina ob" – leptina (din gr. *leptos* – subţire), care controlează masa ţesutului adipos. Astfel, nivelul scăzut de leptină în sânge este semnalul micşorării rezervelor de grăsimi, care demarează reacţii orientate spre restabilirea rezervelor – mărirea poftei de mâncare. Din contra, concentraţia sporită de leptină induce micşorarea consumului de alimente concomitent cu intensificarea metabolismului,

a consumului de oxigen, ridicarea temperaturii corpului, intensificarea activității motorii. Pe parcursul vieții este posibilă modificarea pragului de percepere a leptinei de către SNC cu transformarea fenotipului din zvelt în obez.

Obezitatea secundară se dezvoltă pe fundalul unei boli primordiale. De exemplu, obezitatea hipofizară este în relație cu hipersecreția de corticotropină şi glucocorticoizi, obezitatea tireoprivă este rezultatul hipotireoidismului, iar cea hipoovariană – a deficitului de estrogene.

Dereglarea metabolismului lipidic în creier

Circa ½ din masa creierului o constituie lipidele reprezentate preponderent de fosfolipide, sfingolipide, colesterol şi doar într-o măsură mică de grăsimi neutre şi acizi graşi. Toate substanțele lipidice sunt utilizate în exclusivitate în procesele de sinteză şi nu sunt depozitate. Toate lipidele creierului sunt sintetizate local din glucide. Mitocondriile neuronilor sunt incapabile de a oxida acizii graşi, astfel că toată energia necesară este furnizată din metabolismul glucidic. Doar într-o măsură mică în inaniție, în condiții de hipoglicemie creierul utilizează şi corpii cetonici, în special beta-oxibutiratul.

Din patologia congenitală a metabolismului lipidic în creier fac parte lipidozele – acumularea excesivă a lipidelor în creier. La lipidoze se referă gangliozidoza, sfingomielinoza, glucocerebrozidoza.

Consecințele dishomeostaziilor lipidice sunt: infiltrația şi distrofia celulară grasă, ateromatoza, necroza celulară, atrofia, sclerozarea organelor.

19.3. Dismetabolismele proteice

19.3.1. Etiologia generală a dismetabolismelor proteice
19.3.2. Dishomeostaziile. Hipoproteinemia. Disproteinemia

19.3.1. Etiologia generală a dismetabolismelor proteice

A. *Disponibilitatea şi consumul proteinelor*

Proteinele în organism joacă preponderent rolul plastic şi doar limitat unul energetic – (doar 10% din toată energia necesară organismului este asigurată de substanţele proteice). Utilizarea proteinelor în scop energetic depinde de calorajul general al raţiei – o dată cu micşorarea calorajului general creşte şi procentul de proteine catabolizate.

Necesităţile în proteine sunt satisfăcute prin consumul de proteine animale şi vegetale. În afară de cantitatea totală consumată importanţă esenţială are componenţa aminoacidică a proteinelor, şi anume raportul aminoacizilor. Din punctul de vedere al posibilităţii transformărilor reciproce aminoacizii se divizează în esenţiali (aminoacizii, care nu pot fi sintetizaţi în organism şi necesită ingerarea cu alimentele) şi aminoacizii neesenţiali (care pot fi obţinuţi în organism prin transformarea reciprocă a unor aminoacizi). Aminoacizii esenţiali sunt: arginina, histidina, izoleucina, leucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul şi valina. Aminoacizii neesenţiali sunt: alanina, aspartatul, asparagina, cisteina, glutamatul, acidul glutaminic, glicina, prolina, serina şi tirozina.

Spre deosebire de glucide şi lipide, care se pot substitui reciproc, păstrarea homeostaziei structurale a organismului necesită un raport strict dintre consumul şi eliminarea proteinelor – bilanţul proteic. La adulţi, o dată cu încetarea creşterii corpului, se instalează un echilibru dintre aceste procese – cantitatea de azot consumat cu substanţele proteice este egală cu azotul elimi-

nat în urma catabolismului proteinelor. Acest echilibru poate fi dereglat în ambele direcții doar în episoade de scurtă durată. Bilanțul pozitiv al proteinelor (azotului) – cantitatea de azot consumată o depășește pe cea eliminată, denotă încorporarea azotului în structurile proteice ale organismului. Ca tendință de lungă durata bilanțul pozitiv de azot se observă la copii în procesul de creștere. Episodic bilanțul pozitiv de azot se instalează la femeile gravide și la reconvalescenți. Bilanțul negativ de azot – cantitatea de azot eliminată o depășește pe cea ingerată, atestă catabolismul proteinelor structurilor proprii și se observă în deficitul energetic, inaniție, febră, boli cronice, stres. Lipsa în rație a aminoacizilor esențiali face imposibilă pentru sinteza de proteine asimilarea altor aminoacizi, din care cauză aminoacizii nesolicitați se elimină din organism.

În organism funcționează un proces dinamic perpetuu de dezintegrare și resinteză a proteinelor din componența structurilor organismului. Din această cauză structurile organismului trebuie privite ca un echilibru dinamic, și nu o stare staționară. Astfel, perioada de semiviață (engl., half-life) a proteinelor organismului (perioada de timp, în care are loc reînnoirea a ½ din masa proteică) este egală cu 3 săptămâni. Aceasta înseamnă că zilnic se descompun și se resintetizează cca 500 g proteine din structurile organismului.

Consumul zilnic necesar de proteine constituie pentru adulți 0,7 g/kg/24 de ore, pentru copii – 2 g, pentru gravide și femeile lactante – un surplus de 20% la cota zilnică. După cum s-a mai menționat, pe lângă cantitatea totală de proteine ingerate mai are importanță și compoziția aminoacidică a proteinelor, și anume prezența aminoacizilor esențiali în cantități necesare pentru sinteza proteinelor proprii. Din acest punct de vedere cele mai calitative proteine sunt cele de origine animală (Cunoscând componența proteinelor vegetale se pot combina produsele în

scopul complementării cu aminoacizii deficienți. Astfel, porumbul este deficient în triptofan şi lizină, iar boboasele – în metionină, în timp ce ansamblul acestor produse şi legume conține întreg spectrul de aminoacizi.).

Consumul excesiv de proteine provoacă doar efecte dispeptice: insuficiența relativă a enzimelor digestive cu maldigestia proteinelor. Persistența proteinelor în bolul fecal transferat în intestinul gros provoacă o creştere abundentă a microflorei cu intensificarea proceselor de putrefacție. Rezultatul intensificării proceselor de putrefacție este eliminarea substanțelor gazoase (amoniac, metan, hidrogen sulfurat), care balonează intestinele – meteorism intestinal. Formarea substanțelor nevolatile (fenol, crezol, indol, scatol, putrescină, cadaverină ş.a.) provoacă *autointoxicația gastro-intestinală*. Ansamblul de fenomene, care însoțeşte consumul excesiv de proteine poartă denumirea de *dispepsie proteică* sau putridă.

Carența alimentară proteică este o stare cu mult mai gravă şi cu consecințe uneori ireversibile. Consumul cronic al alimentelor sărace în proteine şi cu caloraj scăzut provoacă sindromul denumit *cwasiorcor*. Acesta se întâlneşte în populația săracă şi în primul rând afectează copiii mici, în special în perioada după înțărcare. Aceeaşi stare atenuată se poate instala şi la vegetarienii cu dieta vegetariană drastică, care nu consumă nici lapte şi nici ouă. Ținând cont de necesitatea proteinelor pentru organogeneză, deficiența proteinelor afectează fără excepție toate organele – are loc atrofia organelor şi diminuarea capacității regenerative şi reparative. Se dereglează sinteza enzimelor digestive, care antrenează şi maldigestia puținelor proteine ingerate – astfel se instalează un cerc vicios: carența de proteine – deficiența de enzime proteolitice – maldigestia proteinelor – carența de proteine. Din cauza deficienței sintezei hemoglobinei se instalează *anemia* cu hipoxie.

Insuficiența sintezei de către ficat a proteinelor serice antrenează *hipoproteinemia* cu edeme și hidropizie. Atrofia sistemului limfoid (timusul, splina, ganglionii limfatici) diminuează sinteza anticorpilor, ceea ce condiționează *imunodeficiența.* Sinteza insuficientă de către ficat a lipoproteinelor dereglează considerabil metabolismul lipidic, transportul și metabolismul lipidelor, iar insuficiența factorilor sistemului de coagulare antrenează *sindromul hemoragic.* Fără de corecție adecvată sindromul cwasiorcor conduce la sfârșit letal.

B. Dereglarea digestiei proteinelor. *Maldigestia.*

Dereglarea digestiei proteinelor este denumită maldigestie.

Fiziologic digestia proteinelor constă în scindarea consecutivă a acestora pe parcursul pasajului prin tractul digestiv și expunerii succesive acțiunii diferitelor enzime digestive. În stomac proteinele sunt atacate în mod nespecific de acidul clorhidric și de prima enzimă digestivă proteolitică – pepsina. Sub acțiunea pepsinei gastrice lanțul proteic se rupe în locul aminoacizilor aromatizați ciclici și ca rezultat se formează polipeptide de diferită lungime. Polipeptidele formate în stomac ulterior, în duoden, sunt atacate de tripsina și chimotripsina pancreatică, care le scindează până la tri- și dipeptide. În intestinul subțire peptidele formate sub acțiunea enzimelor pancreatice sunt supuse acțiunii tri- și dicarboxipeptidazelor intestinale, inclusiv și celor intracelulare, care le scindează până la aminoacizi liberi. Aminoacizii ca substanțe elementare fără specificitate de specie și individuală pot fi absorbiți în mediul intern.

Cauzele maldigestiei sunt afecțiunile gastrice, pancreatice și intestinale.

C. Dereglarea absorbției aminoacizilor. *Malabsorbția*

Dereglarea absorbției substanțelor proteice este denumită *malabsorbție.* Cauzele malabsorbției sunt în primul rând maldigestia proteinelor – proteinele nu sunt scindate până la amino-

acizi. Malabsorbția aminoacizilor formați este în relație cu procesele patologice din mucoasa intestinală – inflamație, atrofie, distrofie. Deoarece procesul final de scindare a di- şi tripeptidelor are loc intracelular, în enterocite şi este cuplat cu procesul de absorbție, aceste două fenomene – maldigestia şi malabsorbția – se întâlnesc în cuplu.

O altă manifestare a dereglării absorbției este pătrunderea în mediul intern a moleculelor de proteine sau polipeptide. Deoarece aceste substanțe sunt antigene heterogene, deci posedă specificitate de specie şi individuală, absorbția lor în mediul intern şi contactul cu sistemul imun declanşează reacții alergice – *alergie alimentară.*

D. Dereglarea funcțiilor hepatice. *Insuficiența hepatică.* Ficatul îndeplineşte în organism funcția de proteinostat (aminostat) prin reacțiile anabolice şi catabolice ale proteinelor.

Anabolismul proteic realizat de ficat constă din sinteza proteinelor (proprii ficatului şi pentru "export", destinate altor organe), sinteza lipoproteinelor, sinteza proteinelor sistemului coagulant, dezaminarea acizilor aminați şi sinteza ureei din amoniac, sinteza acidului uric, transaminarea aminoacizilor. Ficatul sintetizează proteine proprii hepatocitelor necesare în procesul de regenerare şi reparație. O dată cu aceasta ficatul sintetizează şi proteinele serice (albuminele, globulinele, cu excepția fracției gama, lipoproteinele, ceruloplasmina, properdina, pseudocolinesteraza ş.a.).

Catabolismul proteinelor constă în proteoliză, dezaminarea şi decarboxilarea aminoacizilor. Proteoliza este o reacție importantă pentru realizarea gluconeogenezei – sintezei glucozei din aminoacizi. Sinteza ureei din amoniac este o reacție de detoxicare şi eliminare din organism a amoniacului. În procesul de decarboxilare are loc sinteza de amine biogene (din triptofan – triptamina, din histidină – histamina, din tirozină – tiramina, din

dioxifenilalanină – DOPA – dopamina, din glutamat – acidul gama-aminobutiric şi a.).

În insuficienţa hepatică survenită de pe urma altor procese patologice primare din ficat (hepatite, hepatoze, ciroză), se dereglează toate operaţiunile metabolice ale ficatului cu proteinele. Sindroamele clinice rezultante sunt următoarele: hipoproteinemie (hipoalbuminemie cu predominarea relativă a globulinelor), hipocoagulabilitatea sângelui, deficienţa lipoproteinelor şi a fosfolipidelor, micşorarea ceruloplasminei şi a pseudocolinesterazei, hiperaminoacidemia, aminoaciduria, bilanţul negativ de azot, amoniemia.

E. Dereglările endocrine. Cele mai importante consecinţe pentru metabolismul proteic au dereglările secreţiei somatotropinei, hormonilor sexuaţi, glucocorticoizilor, hormonilor tiroidieni.

F. Eliminarea excesivă a proteinelor din organism cu consecinţe patologice se întâlneşte în nefropatii cu proteinurie, în enterite, în procese supurative.

19.3.2. Dishomeostaziile proteice. Disproteinemia. Hipoproteinemia.

Hipoproteinemia reprezintă micşorarea conţinutului total de proteine în sânge sub 70 g /l.

În normă în sânge sunt prezente următoarele substanţe proteice sau derivaţi ale acestora: proteine, polipeptide, aminoacizi, creatinină, uree, acid uric.

Normoproteinemia. Conţinutul total de proteine în serul sanguin constituie cca 75 g/l. Proteinele serice sunt reprezentate de albumine, globulinele alfa 1 şi alfa 2, beta şi gama, proteinele sistemului hemocoagulant (protrombina, fibrinogenul ş.a.), proteinele rezistenţei nespecifice (sistemul complementului, properdina ş.a), a sistemului antioxidant (ceruloplasmina), proteinele în componenţa lipoproteinelor, aminoacizii. Conţinutul fiecărui reprezentant al spectrului proteic sanguin este de asemenea

reglat homeostatic. Dereglările homeostaziei componenței proteice a sângelui pot fi atât cantitative, cât şi calitative cu modificarea spectrului proteic.

Cauzele hipoproteinemiei sunt aportul insuficient de proteine exogene, dereglarea procesului de sinteză a proteinelor proprii, intensificarea catabolismului proteic, pierderea excesivă a proteinelor proprii.

Consumul insuficient de proteine induce bilanțul negativ de azot, starea, în care exodul fiziologic al azotului endogen (uzarea fiziologică a structurilor, excreția şi secreția, procesele reparative şi regenerative fiziologice) nu este recuperat printr-un consum adecvat de azot proteic. Aceleaşi consecințe le are maldigestia şi malabsorbția proteinelor.

Micşorarea sintezei proteinelor proprii în condițiile aportului suficient şi digestiei şi absorbției adecvate poate fi cauzată de dereglarea funcției proteinsintetice a ficatului. Ficatul sintetizează aproape toate proteinele serice (cu exceptia imunoglobulinelor, care sunt sintetizate de celulele plasmatice derivate din limfocitele B). La diminuarea funcției proteinsintetice are loc micşorarea preponderentă în serul sanguin al albuminelor (hipoalbuminemia) concomitent cu creşterea relativă a globulinelor, ceea ce se manifestă prin micşorarea coeficientului albumine/globuline sub valori normale – mai mic de 1,5. Creşterea în ser a ponderii proteinelor macrodisperse se manifestă prin diminuarea stabilității acestora în soluție, care are semnificație diagnostică şi se depistează în laborator prin aşa-zisele probe proteinsedimentare ale ficatului, şi anume sedimentarea mai uşoară sub acțiunea alcoolului, timolului, clorurii de hidrargium. Deficitul proteinelor din componența sistemului coagulant (protrombinei, fibrinogenului) antrenează sindromul hemoragic.

Pierderea excesivă a proteinelor serice este posibilă în combustii asociate cu plasmoragie, diaree persistență, însă cea mai frecventă este hipoproteinemia în sindromul nefrotic. Sindro-

mul nefrotic se caracterizează prin degenerescența tubilor renali și incapacitatea acestora de a reabsorbi în sânge proteinele din urina primitivă (filtratul glomerular). Deoarece fiziologic prin capilarele glomerulare se filtrează preponderent albuminele cu masa moleculară mică, predominant se pierd anume aceste proteine serice, iar consecința este *hipoalbuminemia.* Din cauza masei moleculare mici (și respectiv concentrației mari de particule proteice) anume albuminele exercită în cea mai mare măsură presiunea oncotică a plasmei sanguine. Din această cauză hipoalbuminemia antrenează hipoonchia, poliuria, extravazarea lichidului în spațiul interstițial (edeme) și în cavitățile seroase (hidropizie).

Hipoproteinemia de orice origine are manifestări clinice comune. Astfel hipoalbuminemia conduce la hipoonchie, poliurie, deshidratare, edeme, hidropizie. Deficitul proteinelor cu funcție specifică – a proteinelor sistemului coagulant, a ceruloplasminei, complementului, condiționează respectiv hipocoagularea sângelui, reducerea capacității antioxidante, diminuarea imunității nespecifice.

Hiperaminoacidemia. Diminuarea funcției ficatului de transaminare face imposibilă sinteza aminoacizilor neesențiali, din care cauză chiar și acizii neesențiali devin de neînlocuit, ceea ce stopează sinteza proteinelor. Aminoacizii nesolicitați pentru sinteza proteinelor se acumulează în exces în sânge *(hiperaminoacidemia*), se elimină cu urina *(aminoaciduria*) și, în final, se instalează bilanțul negativ de azot.

Hiperamoniemia. Diminuarea funcției ficatului de detoxicare a amoniacului prin sinteza de uree conduce la hiperamoniemie – component patogenetic în coma hepatică. În coma hepatică se instalează tendința de alcalinizare a sângelui – alcaloza metabolică. Paralel, amoniemia suscită centrul respirator, provocând dispnee în formă de respirație profundă și lentă (Kus-

smaul), hiperventilație pulmonară, eliminarea în exces a dioxidului de carbon şi prin consecință alcaloza respiratorie. De menționat, că acumularea de corpi cetonici, de asemenea proprie insuficienței hepatice, condiționează tendința spre acidoză metabolică.

Diminuarea funcției de detoxicare a ficatului induce *autointoxicația gastrointestinală* cu produsele metabolice toxice sintetizate de microflora intestinală în procesele de putrefacție.

Consecințele dereglărilor metabolismului proteic sunt procesele patologice celulare – distrofii celulare, necroza, hiporegenerarea, sclerozarea şi procese patologice integrale – hipocoagularea sângelui, imunodeficiențele, hiporeactivitatea.

19.4. Inanița

Inanița reprezintă privațiunea organismului de substanțe nutritive. Inanița se clasifică în completă, incompletă si parțială.

Inanița completă este sistarea completă a ingerării alimentelor; inanița completă asociată cu limitarea sau sistarea ingerării apei se numeşte *inaniție absolută*.

Inanița incompletă este insuficiența calorică a alimentelor asimilate sub necesarul acoperirii cheltuielilor energetice ale organismului.

Inanița parțială reprezintă insuficiența unor ingrediente în rația alimentară (inaniție proteică, lipidică, glucidică, vitaminică, minerală), deşi valoarea energetică a alimentelor este normală.

Etiologia. Cauzele inaniției pot fi exogene şi endogene. Din cauzele exogene face parte deficitul de alimente în calamități naturale, operațiuni militare, sărăcia populației. Din cauzele interne fac parte anomaliile de dezvoltare ale tractului digestiv, afecțiunile organelor aparatului digestiv, anorexia (lipsa poftei de mâncare în diverse procese patologice) ş.a.

Patogenia. La acțiunea cauzelor exogene patogenia inaniției constă în insuficiența aportului substanțelor nutritive în raport cu necesitățile plastice şi energetice actuale ale organismului. Mecanismele patogenetice principale ale inaniției provocate de factorii endogeni sunt imposibilitatea ingerării alimentelor (stenozarea esofagului, pilorusului), maldigestia şi malabsorbția de diferită etiologie.

Evoluția şi durata vieții organismului în inaniție sunt funcția directă a condițiilor interne şi externe, care modifică viteza şi randamentul consumului substanțelor nutritive (pierderi considerabile de căldură şi cheltuieli energetice pentru menținerea temperaturii corpului, particularitățile de sex, vârsta, starea generală a organismului, cantitatea şi calitatea rezervelor de lipide şi proteine în organism, precum şi intensitatea metabolismului. Astfel, la copiii mici, din cauza raportului mai mare dintre suprafața şi masa corpului (şi respectiv a valorilor mai mari ale suprafeței specifice) pierderile de căldură le depăşesc pe cele ale adulților, ceea ce intensifică metabolismul bazal şi reduc durata vieții în inaniție. Dimensiunile mici ale corpului şi reglarea mai puțin perfectă a metabolismului şi schimbului de căldură explică moartea rapidă a nou-născuților în inaniție.

Termenul limită pentru inaniția completă la om constituie 65–70 de zile. Pe parcursul inaniției menținerea proceselor vitale ale organismului se efectuează prin consumul substanțelor nutritive endogene – glicogenul depozitat în ficat şi mușchi, lipidele depozitate în țesutul adipos, proteinele din componența organelor. În consecință are loc pierderea masei corporale, inclusiv şi pe seama pierderii masei organelor interne. Gradul diferit de pierdere a masei diferitelor organe şi țesuturi demonstrează faptul, că în inaniție concomitent au loc procese metabolice bidirecționale – catabolismul substanțelor în unele organe cu atrofierea acestora paralel cu procesele anabolice pentru menținerea ho-

meostaziei structurale în alte organe. Datorită acestui fapt organele de importanţă vitală (creierul şi cordul) îşi păstrează capacitatea funcţională şi masa nemodificată aproape până la moarte. Este de menţionat rezistenţa fenomenală la inaniţie a encefalului, care la animalele tinere continuă să crească şi în această situaţie. Cordul nu numai că îşi păstrează masa, ci şi intensitatea obişnuită a metabolismului şi capacitatea funcţională.

Modificările funcţionale şi metabolice în inaniţie. În inaniţia completă se constată modificarea metabolismului energetic, consumului de oxigen, precum şi a metabolismului proteic, glucidic, lipidic şi hidrosalin.

În conformitate cu modificările metabolice inaniţia poate fi divizată în trei perioade principale: iniţială, de adaptare şi terminală.

Perioada iniţială (1–2 zile). Metabolismul bazal creşte prin cheltuieli neeconome de energie; coeficientul respirator este egal cu 1, datorită oxidării prioritare a rezervelor de glicogen. Nivelul de glucoză din sânge scade (sub 3 mmoli/l), ceea ce duce la hiposecreţia insulinei, creşterea activităţii celulelor pancreatice alfa şi la secreţia glucagonului. Creşte secreţia glucocorticoizilor corticosuprarenalieni, ceea ce antrenează intensificarea catabolismului proteic şi gluconeogeneza. Conţinutul de glicogen din ficat se micşorează rapid (în timp de cca 24 de ore) menţinându-se totuşi la un nivel mic datorită intensificării gliconeogenezei. Oprimarea secreţiei de insulină conduce la micşorarea eficienţei ciclului Krebs în ficat. În mitocondrii scade nivelul fosforilării oxidative şi respectiv se diminuează energogeneza celulară. Prezenţa corticoizilor în exces inhibă activitatea hexokinazei, reducând astfel asimilarea glucozei de către hepatocite.

Eliminarea azotului cu urina se reduce la a 2–3-a zi de inaniţie (de la 12–14 la 10g în 24 de ore). Ulterior la a 5-a – a 6-a zi de inaniţie, când rezervele de glucide se epuizează şi se intensi-

fică metabolismul lipidic, se constată o creştere de scurtă durată a eliminării azotului cu urina, după care începe să scadă până la 7–4 g, ceea ce indică consumul mai econom de proteine. Sinteza proteinelor este redusă. Scade intensitatea proceselor de dezaminare şi transaminare a aminoacizilor în ficat. Se reduce biosinteza aminoacizilor din alfa-cetoacizi şi amoniac. Scade formarea de citrulină şi arginină din predecesorii săi şi respectiv se micşorează formarea de uree. Cu toate acestea, în legătură cu necesităţile organismului în material plastic, continuă scindarea proteinelor, se instalează bilanţul azotat negativ.

Perioada de adaptare este de lungă durată, fiind întreţinută prin cheltuieli minime de energie. Rezervele de glucide sunt practic epuizate, din care cauză începe oxidarea cu predilecţie a lipidelor ce acoperă până la 80% din necesităţile energetice ale organismului, pe când oxidarea proteinelor – 13%, iar a glucidelor doar – 3%. Coeficientul respirator ajunge la 0,7.

Nivelul scăzut de insulină contribuie la micşorarea asimilării glucozei în adipocite datorită insuficienţei de glicerol, necesar pentru sinteza trigliceridelor. Totodată acţiunea predominantă a glucagonului şi catecolaminelor activează sistemul adenilatciclazic şi intensifică lipoliza cu acumularea în sânge a acizilor graşi şi instalarea hiperlipidemiei de transport. Ţesuturile, în care transportul glucozei prin membranele celulare depinde de insulină (miocard, muşchii sceletici, ţesutul adipos), nu asimilează glucoza. În ficat şi muşchi creşte nivelul de acizi graşi liberi şi este stimulat transportul acestora prin membranele mitocondriale. La nivelul ficatului lipogeneza şi sinteza acizilor graşi sunt inhibate, însă din cauza deficitului de proteine şi a incapacităţii de sinteză a lipoproteinelor şi fosfolipidelor se dezvoltă infiltraţia grasă. În rinichi se produce intens gliconeogeneza – zilnic se formează cca 80 g de glucoză, jumătate din care se formează din aminoacizi (catabolism proteic) şi în rest din

lipide (catabolism lipidic). Acizii aminați, ce se eliberează în procesul proteolizei, fixează corpii cetonici, care s-au format în urma oxidării incomplete a lipidelor şi proteinelor. Acest fapt conduce la eliminarea unei cantități crescute de săruri de amoniu cu urina, se dezvoltă acidoza negazoasă. Totodată scade funcția glandei tiroide şi a celulelor beta pancreatice – factori de importanță majoră în micşorarea metabolismului bazal.

Bilanțul azotului se menține negativ, deşi excreția absolută a azotului scade ca rezultat al diminuării generale a metabolismului proteic. Totodată se păstrează capacitatea de sinteză a structurilor proteice în organele de importanță vitală (de ex., cordul) pe contul dezintegrării proteinelor din organele de importanță minoră (de ex., muşchii striați). În organism are loc o restructurare profundă a proceselor metabolice, orientate spre o utilizare mai eficace a substanțelor de rezervă. În inaniție are loc redistribuirea substanțelor nutritive în favoarea organelor de importanța vitală (cordul, creierul), din care cauză masa lor practic rămâne constantă pe tot parcursul inaniției. Micşorarea metabolismului bazal se explică prin faptul că sistemele energogeneratoare, localizate în mitocondrii, trec la o funcționare mai economă – scade viteza oxidării libere, creşte randamentul metabolismului energetic prin cuplarea proceselor de oxidare şi fosforilare.

La a 6-a – a 8-a zi de foame are loc aşa-numita secreție spontană a sucului gastric. La fel creşte secreția bilei, sucurilor pancreatic şi intestinal. În acelaşi timp cu sucurile digestive se elimină o cantitate crescută de albumine, globuline şi polipeptide, cu scindarea acestora în tractul digestiv până la aminoacizi, care sunt absorbiți în sânge şi din nou folosiți ca material plastic. Acest proces asigură, deşi parțial, organismul în perioada de inaniție cu material plastic necesar organelor de importanță vitală. La fel în lumenul intestinal se secretă lipidele complexe şi

grăsimile neutre, care apoi se absorb din intestin şi sunt reutilizate de către organism. Pe parcursul inaniției creşte eliminarea împreună cu bila a grăsimilor neutre, lecitinei şi colesterolului. Astfel, mecanismele de adaptare asigură folosirea repetată a proteinelor în procesele sintetice şi întreținerea vieții pe un timp îndelungat în caz de inaniție completă.

În inaniție scade activitatea glandei tiroide, ceea ce conduce la scăderea metabolismului bazal şi la economia maximă a substanțelor nutritive rezervate. Astfel, organismul trece la alimentația endogenă. În perioadele timpurii ale inaniției are loc activizarea enzimelor glicolitice şi lipolitice, ceva mai târziu creşte activitatea enzimelor de transaminare. Scade treptat activitatea fosfomonoesterazei-1 (care participă la metabolismul glucidic), a enzimelor lipomobilizante, precum şi a xantinoxidazei, arginazei, catalazei. Spre sfârşitul inaniției creşte activitatea hidrolazelor lizozomale, ceea ce denotă lezarea întegrității membranelor lizozomilor.

Cauza nemijlocită a dereglărilor metabolice în inaniție este insuficiența activității sistemelor enzimatice consecutivă dificultății recuperării enzimelor cu structură proteică, care degradează în procesul inaniției. Dezintegrarea şi restabilirea sistemelor enzimatice are loc cu viteză diferită, de aceea şi modificarea funcției lor se produce neuniform. Astfel, activitatea catepsinelor practic nu se schimbă, pe când activitatea enzimelor oxidative se tulbură deja în prima perioadă. În sânge se acumulează o serie de produse de dezintegrare incompletă şi intermediare (de ex., corpi cetonici), ce conduc la acidoză şi intoxicare gravă a organismului.

Modificările activității enzimatice în organe pot fi legate şi de modificarea spectrelor izoenzimatice. Astfel, scade activitatea totală a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei (G-6-PDH), fosfogluconatdehidrogenazei şi a izoenzimelor lor. Cauza constă, proba-

bil, în modificarea mecanismelor de reglare genetică a sintezei lor, precum şi în dispariţia inducţiei de către substrat. Oprimarea sintezei izoenzimelor cu activitate sporită, este, probabil, în legătură cu insuficienţa de insulină şi cu surplusul de glucocorticoizi, care influenţează asupra sintezei prin intermediul ARN – informaţionale. Un rol decisiv îl are de asemenea şi deficitul de aminoacizi şi dereglarea raportului optim al acestora, necesar pentru sinteza proteinelor. În acelaşi timp în glandele suprarenale creşte activitatea G-6-PDH.

Despre modificările controlului genetic al sintezei proteinelor atestă modificarea structurii primare a enzimelor. Astfel, modificarea aldolazei musculare se caracterizează prin scăderea conţinutului de aminoacizi ce conţin sulf, prin creşterea conţinutului de alanină şi prin modificarea structurii peptidice a apoenzimelor.

Dereglarea sintezei proteinelor în caz de inaniţie poate fi explicată prin modificările ce se produc în structura ARN de transport, a cărei capacitate de acceptor a tirozinei, leucinei, metioninei şi glicinei scade. Probabil, în inaniţie în porţiunile moleculei de ARN, responsabilă de interacţiunea cu aminoacilsintetazele, au loc modificări conformaţionale, ce reduc activitatea biologică a ARN în întregime.

Perioada a treia – terminală se caracterizează printr-o intensificare bruscă a catabolismului proteinelor organelor de importanţă vitală, care se cheltuie în această perioadă ca material energetic. Coeficientul respirator creşte şi devine egal cu 0,8, ceea ce, probabil, poate fi explicat prin predominarea relativă a oxidării glucidelor şi proteinelor în raport cu oxidarea lipidelor. Creşte eliminarea cu urina a azotului, potasiului, sulfului, fosforului; corelaţia dintre azot, potasiu şi fosfor este aceeaşi ca şi în citoplasma fibrelor musculare, ceea ce atestă faptul, că în această perioadă are loc dezintegrarea ţesutului muscular. Apar

modificări distructive în mitocondrii. Acumularea clorurilor şi creşterea presiunii osmotice în ţesuturi conduce la retenţia apei. Se dereglează troficitatea ţesuturilor ce se manifestă prin escare şi porţiuni necrotizate pe piele, mucoase, keratită.

În primele zile de inaniţie masa corporală scade relativ brusc, datorită consumului neeconom de energie, eliminării materiilor fecale. Ulterior pierderea ponderală devine mai lentă, constituind zilnic cca 0,5–1%. În perioada terminală a inaniţiei, datorită degradării rapide a ţesuturilor, curba pierderii ponderale din nou devine abruptă.

Manifestările inaniţiei. Funcţiile vitale ale organismului în decursul primei şi celei de a doua perioade de inaniţie se menţin în limitele fiziologice.

Termogeneza în procesul inaniţiei se menţine la nivelul minim şi scade doar spre sfârşitul perioadei a treia, termoliza se micşorează puţin, iar temperatura corpului se instalează la limita inferioară a normei. Doar în stadiul terminal temperatura corpului scade până la 30–28°C.

Din partea SNC în prima perioadă se constată excitaţia centrului de foame, apoi are loc oprimarea activităţii reflexe, iar unele reflexe condiţionate dispar. Apare inhibiţia în scoarţa cerebrală. În inaniţie mai uşor se poate dezvolta şocul. Activitatea nervoasă superioară este păstrată, însă uneori se pot dezvolta psihoze. Funcţia sistemului aparatului cardiovascular şi a celui respirator este puţin atenuată. Spre sfârşitul celei de-a doua perioade de inaniţie se constată o oarecare accelerare a contracţiilor cordului şi a frecvenţei respiraţiei. Activitatea aparatului digestiv este mult slăbită. Diureza scade şi numai spre sfârşitul inaniţiei, când începe degradarea proteică, începe să crească. În componenţa sângelui nu se constată tulburări serioase, ci numai hidremia (hemodiluţia) în legătură cu retenţia apei în organism. Modificările calitative ale hemogramei în cursul inaniţiei sunt

neînsemnate: apar macrocite, microcite şi forme degenerative de leucocite. Modificările patomorfologice în organe şi ţesuturi nu sunt specifice şi se reduc, de regulă, la atrofie, îndeosebi în organele parenchimatoase.

Consecinţele inaniţiei complete. Alimentarea înfometaţilor, chiar dacă se începe în ultima perioadă de inaniţie, conduce la restabilirea completă a tuturor funcţiilor organismului, ceea ce dovedeşte caracterul reversibil al inaniţiei. Procesul de restabilire se realizează destul de repede. La o pierdere a 40–50% din masa corporală în decurs de o lună restabilirea are loc timp de două luni. Apare pofta de mâncare, se intensifică procesele oxidative, creşte asimilarea, se stabileşte bilanţul pozitiv de azot. Episoadele frecvente de inaniţie epuizează treptat posibilităţile de restabilire ale organismului, provoacă procese distrofice, necrobiotice şi atrofice în organele de importanţă vitală, precum şi în tractul gastrointestinal. Suferă considerabil sistemul nervos central. În cazuri depăşite, ireversibile realimentarea poate fi ineficace.

Inaniţia absolută are în calitate de factor patogenetic principal deshidratarea gravă, inclusiv şi exsicoza celulară cu dezintegrarea celulelor.

Realimentarea. După inaniţia completă şi de lungă durată realimentarea trebuie efectuată treptat, deoarece din cauza atrofiei glandelor digestive survine maldigestia, iar din cauza atrofiei mucoasei intestinale şi incompetenţei barierei intestinale are loc absorbţia în sânge a substanţelor intermediare digestive (albumoze, peptoni) cu acţiune toxică. În genere, însă, recuperarea masei corporale în cursul realimentării are o dinamică mai rapidă decât pierderea ponderală pe parcursul inaniţiei. Realimentarea după o inaniţie totală de scurtă durată duce într-un interval scurt la restabilirea masei corporale şi a tuturor funcţiilor vitale.

20. Dishomeostaziile electrolitice

20.1. Dishomeostaziile sodiului
20.2. Dishomeostaziile potasiului
20.3. Dishomeostaziile calciului
20.4. Dishomeostaziile magneziului
20.5. Dishomeostaziile fosfaţilor
20.6. Dishomeostaziile clorului

Electroliţii joacă rol esenţial în activitatea vitală a organismului, fapt care impune o reglare strictă a homeostaziei acestor elemente şi care atribuie dishomeostaziilor electrolitice importanţă vitală. Din cele mai importante procese vitale, în care participă electroliţii vom menţiona menţinerea echilibrului hidric între diferite compartimente ale organismului şi a osmolarităţii umorilor, menţinerea echilibrului acido-bazic, asigurarea funcţiei celulelor excitabile (neuronilor şi miocitelor), participarea în metabolismul substanţelor nutritive ş.a.

20.1. Dishomeostaziile sodiului

Sodiul – unul din principalii cationi din componenţa organismelor vii, este necesar pentru realizarea celor mai importante funcţii vitale. Din toată cantitatea de sodiu din organismul uman lichidul extracelular conţine cca 50%, ţesutul osos şi cartilajele – 40% şi mai puţin de 10% – celulele în asociaţie cu ionul de clor. Parametrii homeostatici ai sodiului sunt: concentraţia în ser – 140 mecv/l (1 miliechivalent – mEq – este egal cu 23 mg), în spaţiul interstiţial – 147 mEq/l, în celule – 35 mEq/l.

În condiţii fiziologice echilibrul sodiului se reglează prin secreţia cationului cu urina, masele fecale şi sudoarea. Excreţia sodiului (şi clorului) prin piele şi prin tractul digestiv în normă este neînsemnată, însă creşte evident în caz de transpiraţie abundentă. Sodiul se pierde din organism şi în caz de hemoragii. Schimbul transmembranar al sodiului variază cu mult în funcţie de starea funcţională a celulelor. De exemplu, membrana eritrocitelor posedă permeabilitate înaltă pentru anioni (clor şi bicarbonat), ceea ce permite transferul rapid transmembranar. În acelaşi timp permeabilitatea pentru cationi este selectivă şi este reglată de canale şi pompe ionice.

Ionii de sodiu în mare măsură determină formarea potenţialului membranar în celulele nervoase, musculare şi în alte celule. Pentru celulele excitabile în stare de

repaus el poartă denumirea de „potenţial de repaus" şi este negativ (în medie – 50 – 100 mV). Excitarea celulei este în relaţie cu generarea potenţialului de acţiune, ceea ce se manifestă prin depolarizarea membranei celulare. Ulterior, după depolarizare survine repolarizarea, care este condiţionată de creşterea bruscă a permeabilităţii membranei pentru sodiu. La insuficienţa sodiului extracelular şi anihilarea gradientului de concentraţie lipseşte faza de depolarizare, respectiv şi potenţialul de acţiune. Aceleaşi procese se produc şi la baza formării curentului de intrare pe membrana presinaptică şi postsinaptică. Prin urmare, în lipsa ionilor de sodiu este imposibilă realizarea funcţiilor specializate ale celulelor excitabile.

Rinichii reglează în mod activ homeostatic bilanţul sodiului în organism. Sodiul este filtrat liber în glomerulul renal, iar ulterior este reabsorbit în canaliculele renale în conformitate cu necesităţile homeostatice. Reabsorbţia sodiului prezintă un proces transcelular, predominant, activ. 65% de sodiu se reabsoarbe în tubii proximali, 25% – în partea ascendentă a ansei Henle, câte 5% – în tubii distali şi sistemul tubilor colectori. În rinichi intrarea sodiului în celulă este aprovizionată de sistemul de cotransport: cu glucoza, aminoacizii, fosfatul sau sulfatul etc. În acelaşi timp Na^+-K^+-ATP-aza întreţine transportul activ al sodiului din celulă în interstiţiu. În tubul colector reabsorbţia sodiului este reglată de către aldosteron (cca 2% din tot sodiul filtrat). În aceiaşi tubi acţionează şi factorul natriuretic, înhibând reabsorbţia sodiului şi intensificând astfel eliminarea lui cu urina. Are importanţă şi natriureza presorică (sub influenţa hipertensiunii în vasele renale); în acest caz se inhibă formarea şi eliberarea reninei, creşte presiunea interstiţială ce micşorează reabsorbţia sodiului.

Conform ultimelor date hormonul antidiuretic (vasopresina), în afară de efectul lui de bază – majorarea permeabilităţii tubilor colectori, corticali şi medulari pentru apă – de asemenea intensifică reabsorbţia sodiului în tubii colectori corticali, unde îşi manifestă acţiunea sa şi aldosteronul. Cortizolul, estrogenii, hormonul creşterii, hormonii tireoidieni, insulina măresc reabsorbţia sodiului; glucaconul, progesteronul, parathormonul – o micşorează. Calcitonina posedă calităţi saluretice (intensifică eliminarea clorurii de sodiu cu urina). Însă această reglare nu este legată de sistemele specifice, menite să întreţină balanţa sodiului.

În rezumat vom releva rolul ionilor de sodiu pentru organism:

1) menţinerea osmolarităţii mediului intern al organismului şi a spaţiului intracelular;

2) translocaţia lichidelor în compartimentele lichidiene ale organismului şi reglarea metabolismului hidric;

3) menţinerea hidrofiliei coloizilor tisulari şi ai capacităţii acestora de a se tumefia;

4) formarea potenţialului de repaus şi acţiune a celulelor excitabile.

5) menţinerea tonusului muscular;

6) menţinerea echilibrului acido-bazic (EAB) în organism;

7) transportul transmembranar al substanţelor organice (glucozei, acizilor aminaţi etc.) în intestin şi tubii renali.

Modificarea homeostaziei sodiului provoacă tulburări concomitente ale tuturor funcțiilor enumerate.

H i p e r n a t r i e m i a reprezintă creşterea concentrației sodiului în plasma sanguină peste 152 mEq/l.

Cauzele principale ale hipernatriemiei sunt:

1) aportul alimentar excesiv de sodiu în organism;
2) infuzia parenterală excesivă de soluții saline;
3) privațiunea de apă;
4) deshidratarea generală (transpirațiile abundente, voma incoercibilă, diareea, hiperventilația pulmonară, poliuria, edeme şi hidropizii;
5) hipersecreția glucocorticoizilor suprarenalieni (sindromul Iţenco-Cushing);
6) hiperaldosteronismul primar sau secundar (insuficiența cardiacă, ciroză hepatică, sindromul Barter);
7) acidoza respiratorie.

Patogenia. Mecanismele patogenetice de bază în apariția hipernatriemiei sunt:

1) aportul de sodiu crescut – hipernatriemia absolută;
2) deshidratarea – hipernatriemia relativă;
3) reținerea sodiului în organism – hipernatriemia absolută.

Hipernatriemia este însoțită de majorarea conținutului de clor (hipercloremia). În calitate de reacție compensatorie creşte eliminarea sodiului şi clorului cu urina (hipernatriuria şi hipercloruria).

Mecanismele compensatorii în hipernatriemie sunt orientate spre restabilirea homeostaziei şi sunt declanşate de acumularea surplusului de sodiu în organism, de hiperosmolaritatea lichidelor organismului, de dereglările echilibrului acido-bazic (EAB) şi de dereglările bilanțului hidric.

Reacțiile compensatorii în hipernatriemie sunt diferite în funcție de volumul total al lichidelor în organism.

Astfel, hipernatriemia asociată cu deshidratare (de exemplu, în vomă, diaree) excită osmoreceptorii hipotalamici, ceea ce sporeşte secreţia hormonului antidiuretic (ADH), intensifică reabsorbţia canaliculară a apei şi contribuie la restabilirea volumului de lichid interstiţial. Concomitent hipovolemia stimulează secreţia aldosteronului prin intermediul sistemului renină-angiotenzină, ceea ce creşte reabsorbţia canaliculară a sodiului. Eliminarea excesului sodiului prin rinichi se efectuează de către mecanismele natriuretice, de exemplu de hormonul natriuretic atrial.

Hipernatriemia asociată de hiperhidratare declanşează mecanisme compensatorii orientate spre înlăturarea concomitentă a surplusului de sodiu şi de apă prin diminuarea secreţiei de ADH şi aldosteron, conducând la poliurie şi la intensificarea natriurezei. În ambele cazuri hipernatriemia şi respectiv hiperosmolaritatea provoacă senzaţia de sete, care impune în mod imperativ ingerarea lichidelor.

Manifestările. Hipernatriemia sporeşte presiunea osmotică a sângelui şi lichidului interstiţial, conducând la translocaţia lichidului din celulă în spaţiul extracelular şi la instalarea exicozei celulare. Surplusul de sodiu şi deficitul de apă în organism provoacă oliguria, pierderea în greutate, deshidratarea celulelor, îndeosebi a celor nervoase. Pentru hipernatriemia asociată de deshidratare este caracteristică hipovolemia, hemoconcentraţia, indicele hematocrit este crescut. Este caracteristică setea, uscăciunea pielii şi a mucoaselor. În cazuri grave creşte temperatura corpului, se dereglează ritmicitatea respiraţiei, are loc dereglarea cunoştinţei (sopor, stupor). Este posibilă dezvoltarea comei hiperosmolare. Pentru hipernatriemia asociată de hiperhidratare este caracteristică hipervolemia, hemodiluţia (hidremia), hipoproteinemia, care intensifică extravazarea lichidului şi dezvol-

tarea edemelor. Astfel de manifestări sunt caracteristice pentru insuficiența cardiacă și hiperaldosteronismul secundar.

În urma epuizării consecutive a mecanismelor de adaptare scade utilitatea mecanismelor compensatorii (îndeosebi natriureza renală) și se instalează activitatea permanentă a mecanismelor ce reţin sodiul: micşorarea vitezei filtrării glomerulare, intensificarea producerii aldosteronului etc. Spre deosebire de hiperaldosteronismul secundar în forma primară (sindromul Konn) edemele lipsesc, deoarece pierderea excesivă de potasiu cu urina şi instalarea hipokaliemiei duce la micşorarea sensibilității epiteliului tubilor colectori față de acțiunea aldosteronului, apare poliuria. Această stare este consemnată ca eschivarea rinichilor de la acțiunea aldosteronului.

Tulburarea echilibrului acido-bazic (EAB) în caz de hipernatriemie depinde de cauza care o provoacă.

De cele mai dese ori se dezvoltă alcaloză (mai frecvent negazoasă, metabolică), hipocloremia (în voma incoiercibilă), hipokaliemia (translocația electroliților – ieşirea ionilor de hidrogen din celule şi pătrunderea intracelulară a potasiului). Cauză a hipokaliemiei în acest caz serveşte şi creşterea secreției potasiului de către rinichi, şi eliminarea lui cu urina. Se modifică şi bilanțul altor electroliți: este caracteristică hipocalciemia, hipomagneziemia. Aceasta la rândul său conduce la decalcificarea țesutului osos şi la dezvoltarea hiperparatireoidismului secundar.

În alte cazuri hipernatriemia poate fi însoțită de acidoză gazoasă gravă drept consecință a mecanismelor homeostatice orientate spre păstrarea în organism a rezervelor alcaline (hipoventilația alveolară cu reținerea dioxidului de carbon şi carbonaților).

Orice hipernatriemie gravă, indiferent de cauza care o provoacă, este însoțită de sete insuportabilă, febră, tahicardie, tahipnee, agitație motorie, hiperreflexie, convulsii, senzație de frică,

stare depresivă, pierderea cunoştinţei, comă. În aceste situaţii prognosticul de viaţă pentru bolnav este nefavorabil.

H i p o n a t r i e m i a reprezintă micşorarea concentraţiei sodiului în serul sanguin mai jos de 135 mEq/l. Deoarece sodiul este cationul extracelular principal, hiponatriemia totdeauna este asociată cu hipoosmolaritate în spaţiul extracelular. În consecinţă apa se deplasează în celule şi se dezvoltă edemul celular, îndeosebi periculos pentru celulele encefalului – creşte pericolul hipertensiunii intracranieine cu simptomele neurologice respective.

Cauzele şi patogenia hiponatriemiei sunt:

1) creşterea secreţiei ADH (unele boli ereditare – sindromul Parhon) cu reabsorbţia renală excesivă a apei, hiperhidratare, hemodiluţie şi hiponatriemie relativă;

2) dereglarea funcţiei de filtrare a rinichilor (insuficienţa renală acută) cu reţinerea lichidului în organism, hiperhidratare şi hiponatriemie relativă;

3) ingerarea abundentă de apă sau administrarea excesivă de lichide fără electroliţi (de exemplu soluţia de glucoză);

4) diaree şi pierderea sodiului cu conţinutul intestinal izotonic (hiponatriemie absolută);

5) glomerulonefrită cu pierderea sărurilor (hiponatriemie absolută);

6) insuficienţa cronică a glandelor suprarenale, hipoaldosteronism, intensificarea natriurezei, creşterea secreţiei calcitoninei;

7) defecte ereditare, însoţite de hipoaldosteronism (dereglarea biosintezei mineralocorticoizilor în suprarenale în caz de blocarea a 21-hidroxilazei şi 18-hidroxilazei);

8) tulburarea sintezei reninei în rinichi în caz de pielonefrite, nefroangiopatii cu hiposecreţia aldosteronului şi intensificarea natriurezei;

9) sinteza reninei modificate – biologic inactive;

10) utilizarea îndelungată a diureticelor (diacarbul), ce blochează carboanhidraza – enzima cheie în acidogeneză.

Mecanismele patogenetice de bază ale hiponatriemiei sunt:

1) pierderile considerabile de sodiu în caz de patologii renale, gastrointestinale, endocrine cu instalarea hiponatriemiei absolute;

2) reținerea apei în organism cu dezvoltarea hiperhidratării și hipervolemiei (hiponatriemie relativă);

3) translocarea sodiului în compartimentele organismului (de ex., deplasarea sodiului din sânge în celulă).

La dereglarea funcției rinichilor se micșorează reabsorbția sodiului în tubii renali, ce poate fi condiționată de diminuarea activității succinatdehidrogenazei, alfa-cetoglutarat dehidrogenazei. Pierderea sodiului prin rinichi (sub formă de bicarbonați) se intensifică și în caz de dereglare a proceselor de acido- și amoniogeneză; de asemenea pierderea lui crește la un conținut excesiv de potasiu în rația alimentară, la acțiunea prostaglandinelor grupei E etc. Pierderea excesivă de săruri conduce la dezvoltarea hipovolemiei și deshidratării extracelulare hipoosmolare. În această situație ionii de potasiu părăsesc celula, ceea ce contribuie la hiperkaliemie.

Manifestările. Micșorarea conținutului total de sodiu în organism conduce la dereglarea activității Na^+-K^+-ATP-azei, ce neapărat dereglează formarea potențialului electric membranar în celulele excitabile (neuroni, miocardiocite). În encefal se micșorează sinteza mediatorilor inhibitori (glicina, acidul gama-aminobutiric –AGAB); în afară de aceasta se blochează receptorii de pe membrana postsinaptică. Hiponatriemia gravă se manifestă prin dereglări din partea SNC – apatie, obnubilare, dezvoltarea psihozelor. Este caracteristică cefaleea, care se amplifică în poziție verticală. Inhibiția Na^+-K^+-ATP–azei în celulele nervoa-

se poate condiționa apariția focarelor de activitate epileptiformă cu dezvoltarea convulsiilor. Scade pofta de mâncare, dispare senzația de sete, apare greața, voma.

În hiponatriemie în mod compensator se intensifică secreția de aldosteron şi ADH, creşte reabsorbția renală a sodiului şi apei, scade eliminarea sodiului cu urina. Aceste reacții sunt orientate spre restabilirea volumului de sânge circulant

Deoarece sodiul menține sensibilitatea peretelui vascular față de influențele simpatice, deficitul de sodiu conduce la micşorarea presiunii arteriale sistemice, insuficiență vasculară (micşorarea presiunii arteriale sistemice până la starea de colaps, puls slab, tahicardie). În intestinul subțire se micşorează absorbția glucozei, transportul activ al căreia este dependent de sodiu. În unele cazuri poate să se dezvolte clinica ocluziei intestinale paralitice.

În hiponatriemia apărută la diluarea lichidului extracelular (hiponatriemia relativă) prin reținerea apei în organism (de exemplu, în dereglarea funcției de filtrare a rinichilor sau la administrarea parenterală a soluțiilor hipotonice) se dezvoltă hiperhidratarea hipoosmolară cu scăderea presiunii osmotice în compartimentele hidrice intracelulare şi extracelulare. Apa pătrunde în celulă, se dezvoltă edemul celular. Extrem de periculos este edemul pulmonar şi cel cerebral. Edemul cerebral este însoțit de creşterea în encefal a conținutului de sodiu şi de scăderea conținutului de potasiu. În acelaşi timp creşte concentrația potasiului extracelular. Manifestările clinice sunt cefaleea pronunțată, greața, voma, obnubilarea, convulsiile, iar în cazuri grave se dezvoltă coma hipoosmolară.

În translocările electrolitice micşorarea concentrației de sodiu în sânge este consecință a pierderii parțiale de către celule a potasiului, ceea ce micşorează presiunea osmotică intracelulară, o parte din sodiu în acest caz se transferă în celulă cu micşora-

rea concomitentă a concentrației lui în sânge. Conținutul total de sodiu în organism în acest caz rămâne neschimbat. Astfel de tulburări pot fi observate la bolnavi în inaniția incompletă, uneori în perioada postoperatorie.

Tulburarea EAB în hiponatriemii constă în dezvoltarea acidozei negazoase (metabolice) şi în includerea reacțiilor compensatorii orientate spre normalizarea pH-ului sângelui şi a umorilor mediului intern al organismului. Ionii de hidrogen şi clor se transferă în eritrocite în schimbul ionilor de potasiu, ceea ce conduce la hiperkaliemie. Țesutul osos pierde ionii de calciu, se dezvoltă hipercalciemia şi osteoporoza. Hiperkaliemia şi hipercalciemia servesc drept cauză a dereglărilor activității cardiace, contribuie la apariția aritmiilor.

Hiponatriemia însoțeşte multe forme de patologii clinice, agravând evoluția şi prognosticul lor. Astfel, în insuficiența renală, în special în stadiul terminal, uremia, hiponatriemia prezintă unul din factorii patogenetici importanți în dereglarea bilanțului hidro-electolitic şi a EAB. În diabetul zaharat creşterea în sânge a conținutului de substanțe osmotic active (glucoza, corpii cetonici) conduce la hiperhidratare extracelulară, hidremie, hiponatriemie şi acidoză intracelulară. În insuficiența cardiacă decompensată hiponatriemia este însoțită de acidoza hiperkaliemică. Caracteristic pentru această patologie este transferul sodiului în celulă. În astfel de cazuri e semnificativ faptul că hiponatriemia este asociată de creşterea conținutului total de sodiu în organism cu acumularea predominantă a sodiului în țesutul osos.

Hiponatriemia la copii, la fel ca şi la maturi, poate reflecta atât deficitul total de sodiu în organism, cât şi diluarea lui în legătură cu reținerea în organism a unor cantități însemnate de apă. Prima variantă de hiponatriemie se întâlneşte mai frecvent la copiii cu afecțiuni gastrointestinale, însoțite de vomă şi diaree,

în bolile suprarenaliene şi renale, în administrarea în surplus a diureticelor, în pierderi însemnate de sodiu în transpiraţiile abundente, dietă asalină de lungă durată la adolescenţi, alimentarea copiilor de vârstă fragedă cu compoziţii diluate. Pericolul epuizării rezervelor de sodiu apare la copiii cu ascită în caz de paracenteză repetată (puncţii abdominale). Uneori hiponatriemia la copii poate fi consecinţă a leziunilor organice a SNC, care conduc la tulburarea mecanismelor reglatorii de menţinere a bilanţului hidro-electrolitic.

Hiponatriemia la copii se manifestă prin slăbiciune generală, moleşeală, scăderea tonusului muscular, fibrilaţii musculare, obnubilare, uneori comă. Este caracteristică exicoza pronunţată: piele de nuanţă gri-pământie, turgor scăzut, pierderea în greutate atinge cca 10%. Presiunea arterială este scăzută sau nu se determină, zgomotele cardiace înnăbuşite, pulsul slab, filiform, frecvent. Nivelul azotului rezidual în plasma sanguină este crescut – hiperazotemia extrarenală.

20.2. Dishomeostaziile potasiului

Potasiul este cationul intracelular principal ce are o importanţă deosebit de mare în formarea potenţialului de repaus în celulele nervoase şi musculare. Acest potenţial reflectă distribuirea neuniformă a ionilor între mediile intra- şi extracelulare. Astfel, concentraţia intra- şi extracelulară a ionilor de potasiu este egală respectiv c u 155 şi 5 mEq/L, ceea ce determină parţial formarea potenţialului de repaus. Modificările nesemnificative ale concentraţiei potasiului extracelular pot exercita o influenţă evidentă asupra potenţialului de repaus şi în aşa mod asupra activităţii celulei, încât creşterea concentraţiei de potasiu în afara celulei micşorează potenţialul de repaus membranar, ceea ce duce la majorarea excitabilităţii celulare. Şi, invers, micşorarea concentraţiei de potasiu din lichidul extracelular conduce la hiperpolarizarea membranei celulare – scăderea excitabilităţii ei. La excitare sodiul pătrunde în celulă, iar potasiul iese corespunzător gradientului de concentraţie – apare depolarizarea membranei celulare. Restabilirea stării de repaus se efectuează datorită deplasării inverse a electroliţilor şi repolarizării.

Concentraţia potasiului în sânge este egală cu cca 5 mEq/L (1 mEq = 39 mg). În plasmă şi în lichidul interstiţial potasiul se află în formă ionizată, parţial în asociaţie cu proteinele, glucoza, creatinina, fosforul. Cea mai mare parte a potasiului (89–90%)

se află în celule şi doar cca 2% – în lichidul interstiţial. Necesitatea zilnică este de 2–3 g de potasiu pentru adulţi, iar pentru copii – 12–26 g la 1kg greutate. Cel mai mult potasiu se conţine în eritrocite, muşchi, cord, ficat, ţesutul nervos. Viteza schimbului de potasiu dintre celule şi lichidul interstiţial este diferită pentru diferite organe – maximă în rinichi, plămâni, intestin şi minimă în eritrocite, creier, oase. Cca 80–90% de potasiu se elimină din organism prin rinichi şi intestin şi doar o cantitate neînsemnată prin glandele sudoripare. Eliminarea potasiului prin rinichi se efectuează prin filtrare, reabsorbţia completă în tubii proximali şi secreţia lui activă în segmentele distale ale nefronului. Secreţia activă este bazată pe schimbul dintre ionii de potasiu şi hidrogen, potasiu şi sodiu. În rinichi cca 55% de potasiu filtrat se reabsoarbe în tubii proximali, cca 30% în partea ascendentă a ansei Henle. Prin urmare, bilanţul potasiului este determinat în primul rând de reabsorbţia şi secreţia activă a lui în tubul colector cortical. În tubul colector secreţia potasiului o înfăptuiesc celulele principale, în care de asemenea are loc şi reabsorbţia sodiului sub influenţa aldosteronului şi a apei – sub influenţa ADH. Celulele intercalate ale tubului (de tipul A) asigură reabsorbţia potasiului şi în acelaşi timp participă la excreţia lui. Aceasta este deosebit de important în cazul carenţei potasiului în organism, când excreţia potasiului scade, iar reabsorbţia – creşte. Reabsorbţia potasiului în partea ascendentă a ansei Henle se efectuează prin transportul activ (cu participarea Na, K, 2Cl- cotransport) şi prin difuzia paracelulară, legată cu diferenţa potenţialelor transcanaliculare.

Gradientul de concentraţie necesar pentru reabsorbţia potasiului în tubul proximal (precum şi pentru reabsorbţia ureei şi clorului) se creează din contul reabsorbţiei apei. Aldosteronul este reglatorul principal al secreţiei potasiului (în acelaşi timp majorând reabsorbţia sodiului). Mecanismul acestui efect al aldosteronului este mărirea activităţii şi numărului canalelor pentru sodiu în membrana lumenală (apicală) şi a pompelor Na^+-K^+-ATP- dependente din membrana bazolaterală, datorită cărui fapt creşte viteza transportului ionilor de potasiu în celulă pentru secreţia de mai departe a acestora în lumenul tubilor renali. S-a demonstrat, că ADH, la fel influenţează secreţia potasiului, prin deschiderea canalelor lumenale de potasiu; el poate exercita o influenţă modulatoare asupra kaliurezei în funcţie de volumul filtratului trecut în tubi, reţinând potasiul în caz de necesitate.

Există o dependenţă inversă între modificările pH sângelui şi conţinutul de potasiu în plasmă. Pe lângă aceasta, ionii de potasiu şi hidrogen concurează pentru schimbul cu sodiul, datorită cărui fapt viteza eliminării Na^+, K^+ şi H^+ în unele cazuri se modifică invers proporţional unul faţă de altul. De exemplu, în acidoză cu carenţă de potasiu (conţinutul de H^+ este mai mare decât de K^+) secreţia hidrogenului în sectoarele distale ale nefronului creşte, iar secreţia potasiului – scade. La creşterea reabsorbţiei sodiului în acelaşi timp sporeşte eliminarea de către rinichi a hidrogenului şi potasiului, şi invers. Aceste legităţi au o deosebită importanţă în compensarea devierilor EAB şi bilanţului hidro-electrolitic.

Ionii de potasiu dilată vasele coronariene şi intensifică circulaţia coronariană, micşorează frecvenţa contracţiilor cardiace. În linii generale ionii de potasiu provoacă

efecte asemănătoare cu cele parasimpatice. În afară de aceasta, potasiul participă la sinteza proteinelor şi asimilarea acizilor aminaţi de către organism.

Cantitatea totală de potasiu în organism este reglată prin menţinerea raportului dintre consumul alimentar de potasiu şi excreţia lui cu urina.

Cantităţi însemnate de potasiu se pot pierde în caz de vomă şi diaree. Mecanismul principal de menţinere a bilanţului potasiului în organism, după cum s-a menţionat, este funcţia renală. Permutarea homeostatică a potasiului în diferite sectoare ale organismului (îndeosebi celular şi extracelular) este reglată de către adrenalină (acţiunea asupra celulelor musculare), la fel şi de către insulină (facilitează intrarea potasiului în celulă). Aceşti doi hormoni stimulează Na^+-K^+-ATP-aza membranei citoplasmatice. Creşterea concentraţiei potasiului în plasmă intensifică secreţia insulinei – în acest caz se implică feed-back-ul negativ; în insuficienţă de insulină scade capacitatea organismului de potasiu.

În procesul de redistribuire a potasiului în organism o influenţă esenţială exercită concentraţia ionilor de hidrogen, în special din lichidul extracelular: creşterea conţinutului ionilor de hidrogen (acidoza) are loc concomitent cu transferarea ionilor de potasiu din celulă în spaţiul extracelular, pe când alcaloza favorizează intrarea potasiului în celulă. Se presupune, că are loc schimbul ionilor de hidrogen şi potasiu prin membrana plasmatică.

H i p e r k a l i e m i a reprezintă creşterea concentraţiei potasiului în plasma sanguină peste 5,5 mEq/l.

Etiologia şi patogenia. Cauzele şi mecanismele, prin intermediul cărora acestea provoacă hiperkaliemia sunt:

1) ingerarea excesivă alimentară sau administrarea parenterală în exces a soluţiilor ce conţin potasiu (hiperkaliemie absolută);

2) dereglarea eliminării potasiului din organism (insuficienţa renală, anuria, insuficienţa glandelor suprarenale);

3) distrucţia celulelor organismului (şoc traumatic şi combustional, hemoragie masivă, ulcere masive, hemoliza);

4) catabolismul intens al proteinelor tisulare (în diabetul zaharat, hipoxii grave, stres);

5) hipoaldosteronism primar sau micşorarea nivelului de renină în plasmă;

6) translocaţia ionilor de sodiu şi potasiu în diferite medii ale organismului.

Hiperkaliemia modifică substanțial activitatea celulelor excitabile, inclusiv şi a miocardiocitelor. Grație micşorării gradientului transmembranar al concentrației potasiului (prin mărirea concentrației extracelulare de potasiu) are loc diminuarea potențialului de repaus, a amplitudinii potențialului de acțiune. Aceleaşi procese în celulele pacemaker ale nodulului sinoatrial rezultă inițial cu tahicardie, iar ulterior – cu bradicardie. În urma diminuării asocierii electromecanice şi eliberării dificile a ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmatic scade forța contracțiilor cardiace până la stopul cardiac în diastolă. Pe ECG în caz de hiperkaliemie se înregistrează micşorarea amplitudinii sau lipsa undei P, se alungeşte intervalul PQ, se lărgeşte complexul QRS, se micşorează amplitudinea undei R, se micşorează sau creşte segmentul ST, creşte unda T din cauza scurtării fazei de repolarizare.

Hiperkaliemia se poate manifesta de asemenea prin dureri în muşchii membrelor şi pareze musculare, atonie intestinală.

Hipokaliemia reprezintă micşorarea concentrației de potasiu în plasma sanguină mai jos de 3,5 mEq/l. Deoarece sectorul extracelular conține doar 20% din potasiul total, nivelul de potasiu plasmatic nu reflectă conținutul real al acestui cation în organism. Şi totuşi micşorarea nivelului de potasiu în plasma sanguină conduce la tulburări grave ale funcțiilor organismului.

Etiologia. Cauzele hipokaliemiei sunt:

1) aportul insuficient de potasiu în organism (necesitățile zilnice, minime de potasiu constituie cca 2–4 g);

2) pierderile excesive de potasiu prin tractul gastrointestinal (în diaree, vomă, sindromul malabsorbției, în adenome intestinale secretoare de potasiu);

3) pierderea potasiului cu urina în afecțiunile renale (tubulopatii ereditare – sindromul Fanconi), la administrarea parenterală a sodiului în cantități excesive, în hipersecreția mineralo-

corticoizilor şi glucocorticoizilor, în deshidratare, la administrarea salureticilor;

4) tratamentul cu insulină;

5) redistribuirea anomală a potasiului între sectoarele intra- şi extracelular (paralizia periodică ereditară).

Patogenia. Patogenia hipokaliemiei depinde de cauza, care a provocat-o, mecanismul general fiind predominarea pierderilor de potasiu asupra aportului sau redistribuirea potasiului din sânge în spaţiul intercelular şi intracelular. În patogenia hipokaliemiei o importanţă deosebită au devierile EAB în organism. Astfel, în alcaloza negazoasă are loc translocaţia potasiului în celulă în schimbul ionilor de hidrogen concomitent cu hipocloremia; micşorarea potasiului seric la rândul său stimulează reabsorbţia bicarbonaţilor, iar în ţesutul osos calciul este substituit de hidrogen, ceea ce conduce la hipercalcemie. Tratamentul cu insulină intensifică neoglucogeneza în ficat, care este urmată de utilizarea intensă a potasiului de către hepatocite cu hipokaliemie consecutivă.

În hiperaldosteronismul primar şi secundar, hipokaliemia se dezvoltă ca rezultat al excreţiei excesive de potasiu paralel cu creşterea reabsorbţiei sodiului (sub formă de bicarborbonat).

Eliminarea potasiului cu urina se intensifică în cazul administrării osmodiureticelor, cât şi în glucozuria diabetică.

Manifestările. Hipokaliemia se caracterizează prin dereglări de conductibilitate neuro-musculară, miastenie (îndeosebi a muşchilor membrelor inferioare); sunt caracteristice parestezиile, diminuarea reflexelor. În hipokaliemia gravă pot fi afectaţi şi muşchii respiratori cu dereglarea respiraţiei externe. Din partea sistemului cardiovascular se constată micşorarea presiunii arteriale sistemice, creşterea incidenţei aritmiilor cardiace. Pe ECG se înregistrează alungirea intervalului PQ, lăţirea QRS, inversia

undei T, depresia segmentului ST, alungirea neesențială a intervalului QT.

În hipokaliemie se observă și modificări ale funcțiilor tractului gastrointestinal sub formă de hipoperistaltism intestinal, inapetență, greață, uneori poate fi prezentă clinica ocluziei intestinale. Din partea rinichilor se constată dereglarea funcției de concentrație (hipostenuria), poliuria, nicturia.

20.3. Dishomeostazia calciului

Concentrația calciului în sânge, în lichidul interstițial și în celule se menține la un nivel stabil.

Rolul biologic al calciului în organism este de importanță vitală.

Din cele mai importante funcții ale calciului fac parte :

1) rolul de mesager secund intracelular în procesele de transmitere a influențelor neuroumorale ;
2) eliberarea hormonilor și mediatorilor nervoși ;
3) cuplarea proceselor de excitație și contracție;
4) participarea în procesele de coagulare a sângelui ;
5) menținerea stării fiziologice a țesutului osos și dentar;

Calciul joacă rol crucial în determinarea excitabilității celulelor excitabile. Excitabilitatea celulară în mare măsură depinde de activitatea potențial-dependentă a canalelor de sodiu. Există o dependența invers proporțională dintre concentrația de calciu extracelular, activitatea pompelor de sodiu și excitabilitatea celulei: concentrația de calciu în lichidul extracelular crescută mărește gradientul de concentrație extra- și intracelulară a sodiului, mărește valoarea potențialului de repaus și micșorează excitabilitatea celulei, iar concentrația micșorată a calciului exercită efect opus – micșorează gradientul de concentrație a sodiului, micșorează valoarea potențialului de repaus și crește excitabilitatea celulei.

Calciul este unul din mesagerii intracelulari. El interacționează cu proteinele (calmodulină), cu proteinkinaza C, asigură activitatea canalelor lente de calciu în mușchiul cardiac. Cuplarea electromecanică (a excitației și contracției miocitelor) se efectuează prin răspândirea potențialului de acțiune prin membranele sistemului transversal (T-sistemul) spre sistemul tubilor longitudinali (reticulul sarcoplasmatic, RSP), eliberarea calciului din cisternele terminale în hialoplasmă; calciul împreună cu calmodulina provoacă contracția miofibrilelor. Repolarizarea celulei conduce la recaptarea activă a calciului de către membranele RSP, micșorarea concentrației calciului în hialoplasmă, reactivarea sistemului „troponină – tropomiozină", care inhibă interacțiunea actinei și miozinei – astfel are loc relaxarea miocitului.

Calciul ionizat intracelular activează multe enzime celulare (adenilatciclaza, guanilatciclaza, actomiozina, ATP-aza, proteinkinazele, endonucleazele etc.). Echivalentul fiziologic al acestor procese este intensificarea funcţiilor celulare – secreţia, mitoza, locomoţia, contracţia, procesele metabolice. În sinapse calciul efectuează cuplarea procesului de excitaţie şi eliberarea cuantelor de mediatori din veziculele terminaţiunii nervoase în fanta sinaptică. A fost demonstrată dependenţa dintre creşterea permeabilităţii canalelor de calciu şi eliberarea mediatorului: pentru eliberarea fiecărui cuant de mediator este nevoie de 4 ioni de calciu. Ionii de magneziu în acest caz concurează cu calciul, înlocuindu-i pe sectoarele receptive de pe membrana presinaptică. Inactivarea ionilor de calciu sau înlăturarea lor blochează secreţia mediatorului.

Importanţa vitală a calciului impune reglarea strictă a homeostaziei acestui element în organism. Conţinutul total de calciu în organism constituie cca 2 kg. Din cantitatea totală de calciu aproape 99% este prezentă în ţesutul osos, care are o structură colageno-proteică cu depunerea calciului fosfat şi alte minerale. Structura cristalică formată poartă denumirea de « hidroxiapatită ». Concentraţia calciului în plasma sanguină în normă – 5 mEq/l sau 2,5 mmol/l (1 mEq de calciu alcătuieşte 10 mg). În plasmă calciul există în trei forme principale: în formă ionizată (cca 45%), biologic activă pentru celulele nervoase, musculare ş.a., în complex cu anioni de citrat şi fosfat (15%) şi în compuşi disociabili cu proteinele plasmatice (40%).

Reglarea metabolismului calciului şi menţinerea homeostaziei în sânge se efectuează prin reglarea proceselor din ţesutul osos (incorporarea calciului sau resorbţia), tractul gastrointestinal (absorbţia în sânge) şi rinichi (reabsorbţia şi excreţia).

Absorbţia calciului are loc preponderent în porţiunea proximală a intestinului subţire sub formă de fosfaţi acizi monovalenţi şi în mod esenţial depinde de prezenţa grăsimilor şi acizilor graşi, care împiedică absorbţia calciului şi a vitaminei D, şi de prezenţa în intestin a 1,25-(OH) $2D_3$, care favorizează acest proces. Un rol important are sistemul transportului activ al calciului din lumenul intestinului în sânge. Acest mecanism este stimulat de hormonul paratiroidelor, care la rându-i activează vitamina D. Vitamina D măreşte activitatea piruvatdecarboxilazei, contribuie la transformarea piruvatului în acid citric, asigurând astfel mediul slab acid, optim, necesar pentru reabsorbţia calciului. În afară de aceasta, vitamina D împiedică acumularea calciului de către mitocondrii şi accelerează ieşirea lui din aceste organite.

În ţesutul osos au loc procese de resorbţie (distrucţie) şi reînoire permanentă, care în normă sunt echilibrate, datorită cărui fapt se menţine bilanţul calciului în lichidul extracelular. Acest proces este reglat de către parathormonul secretat de paratiroide şi de calcitonina secretată preponderent de celulele C ale tiroidei. Parathormonul stimulează procesul de resorbţie a osului prin activizarea osteoclaştilor, care prin sinteza hidrolazelor lizozomale contribuie la distrucţia matricei organice a osului. Pierderea calciului de către ţesutul osos se intensifică de asemenea în insuficienţa estrogenelor la femei şi androgenilor la bărbaţi. Tireocalcitonina exercită acţiune calciopectică, contribuind la fixarea calciului în schelet. Acţiune similară posedă parotina, secretată de glandele salivare, glucaconul şi gastrina.

Rinichii reglează homeostazia calciului sanguin prin modularea reabsorbției canaliculare. La nivelul tubilor proximali se reabsorb cca 60% din calciul urinei primare, iar restul – în porțiunea ascendentă a ansei Henle, tubii contorți distali și tubii colectori. În total, în normă, se reabsoarbe până la 97–99% de calciu din urina primară.

Se prezintă semnificativ faptul că reabsorbția calciului este influențată de sodiu, deoarece transportul ambilor cationi în tubii proximali este cuplat; din această cauză consumul de sare de bucătărie poate majora sau micșora excreția calciului.

Cortizolul negativează bilanțul calciului prin inhibiția absorbției în intestin și majorarea excreției prin rinichi. Somatotropina la fel mărește eliminarea calciului cu urina, însă în același timp mărește și absorbția lui în intestin, ceea ce contribuie la menținerea homeostaziei calciului. Hipertireoidismul condiționează calciuria, micșorarea masei scheletului și hipercalcemia moderată. Unul din factorii mai importanți ce influențează homeostazia calciului este starea EAB: alcaloza contribuie la asocierea calciului la proteine (proteinele capătă proprietăți anionice), pe când acidoza exercită un efect invers. La acumularea în sânge a acizilor organici are loc formarea sărurilor solubile și eliminarea calciului din oase.

Hipercalcemia reprezintă creșterea concentrației de calciu în plasma sanguină peste 5,3 mEq/l (sau 2,5 mmol/l). Hipercalcemia poate fi primară și secundară.

Hipercalcemia primară (idiopatică) reprezintă afecțiuni congenitale, care se manifestă la copii prin poliurie, hipostenurie, anorexie, vomă, miastenie, retardarea creșterii somatice. Pronosticul de viață este nefavorabil.

Cauzele hipercalcemiei secundare sunt:

1) aport excesiv de calciu în organism (inclusiv și în formă de preparate medicamentoase);

2) distrucția intensă a țesutului osos (în caz de metastaze, în tumori maligne primare, leucoze, sarcoidoză);

3) producerea excesivă de parathormon (tumoarea hormonal activă a glandelor paratiroide);

4) hipervitaminoza D;

5) hipertireoza;

6) acidoza negazoasă;

7) producerea excesivă de glucocorticoizi (sindromul Itenko-Cushing);

8) imobilizarea la pat de lungă durată.

Patogenia. Cele mai importante mecanisme patogenetice ale hipercalcemiei se referă la modificările metabolismului acestui element şi anume:

1) resorbţia intensă a ţesutului osos;

2) intensificarea absorbţiei intestinale a calciului;

3) micşorarea excreţiei renale a calciului.

În hiperparatireoză (şi hipervitaminoză D) se intensifică diferenţierea osteoblaştilor în osteoclaşti, se inhibă procesul invers – diferenţierea osteoclaştilor în osteoblaşti, scade activitatea osteoblaştilor. În consecinţă ţesutul osos pierde calciul. Se dezvoltă osteodistrofia fibroasă: oasele devin moi, ţesutul osos se substituie cu cel fibros. În acelaşi timp în plasma sanguină scade concentraţia de fosfor anorganic. Se intensifică absorbţia calciului din intestine şi reabsorbţia acestui element în rinichi. Toate acestea conduc la formarea şi sedimentarea sărurilor de calciu – fosfaţilor şi carbonaţilor – în căile urinare cu formarea de concremente. Un tablou asemănător se observă şi la micşorarea sintezei calcitoninei de către celulele parafoliculare ale glandei tiroide. Glucocorticoizii exercită efect multiplu asupra metabolismului calciului: contribuie la dezvoltarea hiperparatireoidismului secundar cu mărirea numărului osteoclaştilor şi intensificarea resorbţiei ţesutului osos şi osteoporozei, măresc sensibilitatea ţesuturilor faţă de parathormon, oprimă activitatea fosfodiesterazei muşchilor scheletici, mărind astfel nivelul de AMPc, modulează numărul de receptori faţă de vitamina D, inhibă absorbţia calciului în intestin, intensifică excreţia calciului cu urina.

Hipersecreţia hormonilor tiroidieni provoacă nemijlocit resorbţia intensă a ţesutului osos. În acelaşi timp se inhibă acţiunea parathormonului, dar excreţia calciului cu urina se intensifică. S-au descoperit de asemenea "factori de activare a osteo-

claştilor" ("osteoclast activating factors", OAF), extraşi din culturi de leucocite activate de la pacienţi cu mielom şi limfom. Aceşti factori prezintă proteine cu masă moleculară mică (asemănătoare interleukinelor). Aceşti mediatori împreună cu prostaglandinele influenţează resorbţia osului în caz de metastaze sau modificări inflamatorii în schelet. Efectul OAF, spre deosebire de cel al parathormonului, este blocat de glucocorticoizi.

În acidoză se dezvoltă hipercalcemia relativă, deoarece calciul trece din forma inactivă asociată cu proteina în formă ionizată – forma activă. Acest mecanism este orientat spre compensarea echilibrului acido-bazic, şi anume legarea excesului ionilor de hidrogen cu sistemul tampon proteic al sângelui.

Manifestările. În hipercalcemie se dezvoltă următoarele sindroame clinice:

1) gastrointestinal: inapetenţă, greaţă, vomă, constipaţii, deficit ponderal;

2) renal: polidipsia, poliuria, nefrocalcinoza;

3) cardiovascular: hipertensiune arterială, întârzierea repolarizării ventriculelor, modificări pe ECG în formă de alungire a intervalului S–T, micşorarea amplitudinii undei P;

4) neuromuscular: miastenie, pareze, paralizii, miopatii;

5) în oasele scheletului are loc resorbţia mineralelor cu pierderea masei osoase.

Hipocalcemia reprezintă micşorarea concentraţiei de calciu în sânge mai puţin de 4,5 mEq/l (sau 2,3 mmol/l).

Etiologia. Cauzele hipocalciemiei sunt:

1) aportul excesiv de acid oxalic cu alimentele;

2) hipofuncţia glandelor paratiroide, inclusiv pseudohipoparatireoidismul sau nefropatia Fanconi (boală ereditară, caracterizată prin areactivitatea tubilor renali la parathormon);

3) leziunea tubilor renali (insuficienţa renală);

4) micşorarea ereditară a sensibilităţii ţesutului osos către parathormon (osteoscleroza Alberts-Schenberg);

5) leziunea sau extirparea glandelor paratiroide;

6) hipersecreţia de calcitonină (de exemplu, în tumori ale glandei tiroide);

7) alcaloza;

8) perioada de creştere şi dezvoltare la copii;

9) graviditatea.

În cazuri rare hipocalcemia se poate dezvolta în pancreatita acută şi la micşorarea concentraţiei magneziului în sânge (hipomagneziemie).

Patogenia. În patogenia hipocalcemiei se pot desemna următoarele mecanisme principale: 1) micşorarea resorbţiei ţesutului osos (şi respectiv fixarea intensă a calciului în schelet); 2) micşorarea absorbţiei calciului în intestinul subţire; 3) creşterea excreţiei renale a calciului.

Tulburarea absorbţiei calciului şi a vitaminei D se constată în dereglarea secreţiei bilei, în diaree, spru tropical, modificări distrofice şi atrofice ale mucoasei intestinului subţire, sindromul postgastrectomic şi în ciroza biliară a ficatului. În bolile hepatice are loc dereglarea formării vitaminei D şi transformării ei în formă activă. Diminuarea acestui proces de asemenea se întâlneşte în deficitul enzimei 1-alfa-hidroxilaza în rinichi. Absorbţia scăzută a calciului are loc şi în cazul excesului de fosfaţi în alimente şi hiperfosfatemie. Mecanismul acestui efect este studiat insuficient; se presupune, că în acest caz calciul fosfat (Ca_3PO_4) se depozitează în oase şi în ţesuturile moi.

În pancreatita acută cu necroza celulelor pancreasului, hipocalcemia este legată atât de sedimentarea compuşilor de calciu în organele abdominale, cât şi de inhibiţia secreţiei parathormonului.

Hipocalcemia este urmată de dereglări neuromusculare stabile – creşte permeabilitatea membranelor celulare pentru sodiu, se dereglează potenţialul electrochimic normal, se măreşte excitabilitatea celulelor nervoase, au loc contracţii musculare spontane, se facilitează propagarea excitaţiei în arcul reflex.

Manifestările. Tulburările activităţii sistemului nervos contribuie la apariţia convulsiilor clonico-tonice – *tetania.* Convulsiile pot implica şi organele interne (pilorospasm, laringospasm). Pot fi observate dereglări ale funcţiilor esofagului şi intestinelor, vomă, spasmul arterelor coronariene urmate de accese de stenocardie şi stop cardiac (*cardiotetania).* Convulsiile cuprind muşchii feţei, se dezvoltă trismusul muşchilor masticatori ("zâmbetul sardonic"). În cazuri grave survine moartea din cauza opririi respiraţiei. În modelul experimental al hipocalcemiei subletale la animale se observă dilatarea acută a cordului, modificări esenţiale în activitatea enzimelor celulare, creşterea permeabilităţii membranelor lor, tulburarea coagulabilităţii sângelui.

La intensificarea fluxului ionilor de calciu în celulă se activează actina şi miozina, se intensifică scindarea ATP şi eliberarea energiei necesare pentru contracţia musculară.

Transfuzia de sânge citrat contribuie la formarea complecşilor cu calciul. Alcaloza micşorează gradul de ionizare a calciului, ceea ce de asemenea scade concentraţia formei active a ionului în plasmă. Insuficienţa ionilor de calciu în organism conduce la micşorarea secreţiei tropinelor hipofizare, catecolaminelor medulosuprarenalienie şi insulinei. Aceasta poate provoca acutizarea diabetului insulinodependent şi a stării de comă diabetică. În procesul de îmbătrânire a organismului deficitul de calciu accelerează dezvoltarea cataractei, alopeţiei, dereglările trofice ale tegumentelor, dinţilor şi oaselor.

Alcoolul prezent în sânge contribuie la cuplarea calciului cu proteina-transportoare, şi astfel scade conţinutul de calciu activ,

ionizat. Aceasta agravează manifestările hipocalcemiei la bolnavi.

Deosebit de periculoasă este hipocalcemia la copii (în rahit). În acest caz se observă spasmofilia – contracțiile musculare periodice la creşterea temperaturii mediului înconjurător şi alți excitanți, paloarea tegumentelor, cianoza, adesea se înregistrează extrasistolii. În astfel de cazuri laringospasmul poate provoca asfixia şi moartea.

20.4. Dishomeostazia magneziului

Prin efectele sale biologice magneziul este antagonistul calciului. În normă jumătate din tot conținutul de magneziu din organism este localizat în țesutul osos, 1–2% circulă în lichidul extracelular (inclusiv şi în plasma sanguină). Conținutul magneziului în ser constituie 2 mEq/l (1 mEq de magneziu echivalează cu 12 mg). Spre deosebire de calciu, magneziul este un element intracelular: conținutul lui în lichidul intracelular este de cca 26 mEq/l. Eritrocitele conțin de 2 ori mai mult magneziu, decât plasma sanguină. Din cantitatea totală de magneziu în plasmă în formă ionizată se află cca 55%, în complex cu proteinele – 30%, în complex cu lipidele şi nucleotidele (în special ATP şi ADP) – 10–15%.

Sursa magneziului este hrana proteică valoroasă. În total în organism există cca 20 g magneziu. Necesitatea în 24 de ore este de cca 10 mg/kg masă corporală. Magneziul se absoarbe în segmentele distale ale intestinului subțire, de aceea la bolnavii cu pierderi excesive de suc intestinal se dezvoltă deficitul de magneziu. Cca 60% magneziu se elimină cu urina, iar restul – cu masele fecale.

Importanța biologică a magneziului constă în activarea multor enzime (de exemplu, hexokinaza, fructokinaza, fosfoglucomutaza, fosfotaza alcalină, leucinaminopeptidaza etc.). Ionii de magneziu participă la activarea ATP-azei mitocondriilor (Mg^{2+} – ATP-aza), necesară pentru înfăptuirea hidrolizei ATP cu formarea de ADP. Un rol important îl joacă magneziul în activarea Na^+-K^+-ATP-azei, care asigură funcționarea pompelor membranale.

Sărurile de magneziu mai exercită efect spasmolitic şi hipotensiv, efect antiaritmic, posedă acțiune depresivă, potențează efectul morfinei.

Hipermagneziemia reprezintă creşterea concentrației de magneziu în sânge peste 2,0 mEq/l (sau 1,1 mmol/l). Se observă în patologiile renale cu micşorarea eliminării şi reținerea magneziului în sânge (insuficiența renală acută şi cronică), în hipotireoză, acidoză diabetică. Creşterea

conținutului de magneziu în sânge exercită efect sedativ, uneori – narcotizant, poate apărea inhibiția centrului respirator. Hipermagneziemia dereglează propagarea impulsurilor de la nodulul sinoatrial către atrii şi de la atrii spre ventricule, diminuează activitatea sistemului nervos simpatic (acest efect al ionilor de magneziu este opus efectului calciului). În unele cazuri hipermagneziemia este consecința hiperparatireoidismului sau hiperaldosteronismului cu stimularea reabsorbției magneziului în rinichi.

Hipomagneziemia reprezintă micşorarea concentrației de magneziu în sânge mai jos de 2,0 mEq/l (sau 0,7 mmoli/l). Întrucât magneziul este prezent, practic, în toate produsele alimentare, micşorarea aportului de magneziu în organism nu apare decât în inaniție completă. În tulburările digestiei şi absorbției grăsimilor din intestin (în cca 30% cazuri) se dezvoltă hipomagneziemie. Magneziul poate forma săruri insolubile (săpunuri) în intestin, care se elimină cu masele fecale.

Trebuie de menționat că toate secrețiile digestive sunt bogate în magneziu (sucurile gastric şi pancreatic, bila), din care cauză diareea îndelungată cu pierderea conținutului intestinal conduce la hipomagneziemie. La micşorarea conținutului de magneziu în organism are loc redistribuirea lui prin mobilizarea cationilor din celule şi din oase. Ionii de magneziu părăsesc rapid sectorul extracelular, ceea ce provoacă scăderea nivelului lor în serul sanguin; situație asemănătoare se observă în tratamentul comei diabetice (cetoacidotice) cu insulină.

În caz de extirpare chirurgicală a glandelor paratiroide (adenom sau neoplasme maligne) concentrația magneziului în sânge, precum şi a calciului, se micşorează drept consecință a remineralizării rapide a oaselor. În alcoolismul cronic hipomagneziemia este determinată de pierderile magneziului pe căi renale şi extrarenale, cât şi de distribuirea lui în sectoare diferite.

Pierderile excesive de calciu cu urină neapărat conduc la creşterea excreţiei magneziului. În acest caz calciul concurează cu magneziul pentru reabsorbţia în tubii proximali şi ansa Henle; astfel de mecanism are loc şi în tumorile maligne, sarcoidoză, hiperparatireoidism, terapia cu vitamina D. Hipomagneziemia de asemenea poate apărea în caz de întrebuinţare îndelungată a diureticelor, care dereglează reabsorbţia magneziului în ansa Henle. Terapia infuzională sporeşte circulaţia renală, măreşte viteza pasajului ultrafiltratului prin canalicule, iar în consecinţă reabsorbţia magneziului scade.

Manifestările şi consecinţele hipomagneziemiei în mare măsură sunt determinate de activitatea Mg^{2+} – Na^{+}-K^{+}-ATP-azei şi constau în: 1) epuizarea rezervelor celulare de potasiu; 2) dereglarea funcţiei rinichilor în procesul de păstrare a potasiului (cu dezvoltarea hipokaliemiei); 3) dereglarea excitabilităţii ventriculelor cu creşterea sensibilităţii lor către digitală. Simptomele clinice de bază în hipomagneziemie sunt inapetenţa, greaţa, voma, dereglarea funcţiei SNC. Ele sunt asociate cu simptome de hipocalcemie (tetanie, modificări pe ECG) şi hipokaliemie (aritmii cardiace).

20.5. Dishomeostazia fosfaţilor

Reglarea homeostatică a bilanţului fosfaţilor în organism include câteva etape. Conţinutul normal de fosfaţi în plasma sanguină constituie 0,94–1,44 mmol/l. Din această cantitate cca 5–10% de fosfaţi sunt legaţi cu proteine, iar restul 90–95% se filtrează prin glomerulii renali. În normă cca 75% din fosfaţii filtraţi se reabsorb în tubii proximali (prin mecanismul de cotransport cu sodiul). Variaţiile cantitative ale aportului în organism a fosfaţilor cu alimentele modifică reabsorbţia renală a acestora: astfel, dieta săracă în fosfaţi măreşte reabsorbţia lor şi viceversa.

Reglarea homeostatică a nivelului fosfaţilor în plasmă este efectuată de parathormon şi vitamina D. Parathormonul măreşte absorbţia fosfaţilor în intestin şi resorbţia în oase, însă micşorează reabsorbţia lor în rinichi. Mecanismul efectului inhibitor al parathormonului asupra reabsorbţiei fosfaţilor în tubii proximali constă în activarea adenilatciclazei cu formarea de AMPc. Vitamina D stimulează atât absorbţia fosfaţilor în intestin, cât şi reabsorbţia lor în rinichi. Estrogenele şi prolactina, prin

stimularea formării vitaminei D în rinichi, influențează asupra reabsorbției fosfaților și calciului din intestin în graviditate. Insulina mărește, iar glucaconul micșorează reabsorbția renală a fosfaților; calcitonina la fel inhibă reabsorbția tubulară a fosfaților și intensifică eliminarea lui cu urina.

Hiperfosfatemia reprezintă creşterea concentrației de fosfați în plasmă peste 1,4 mmol/l. Cauzele principale sunt:

1) aportul crescut cu hrana;

2) creşterea absorbției în intestin, de exemplu, în hipervitaminoze D;

3) distrucția țesutului osos;

4) distrucția celulelor somatice (de exemplu, în urma chimioterapiei limfoamelor);

5) hemoliza masivă;

6) hipoparatireoidismul;

7) insuficiența renală;

8) excesul de hormon somatotrop (acromegalia);

9) acidoza.

Patogenia. Mecanismul patogenetic principal al hiperfosfatemiei este instalarea bilanțului pozitiv de fosfați prin aportul excesiv, eliminarea insuficientă sau translocările minerale. Hiperfosfatemia masivă acută poate apărea în caz de infuzii intravenoase de preparate ce conțin săruri ale acidului fosforic. În acest caz se dezvoltă şi hipocalcemia cu tetania secundară până la sfârşit letal. În acidoză are loc ieşirea fosfaților din celule în plasmă, ce se compensează prin eliminarea fosfaților cu urina (din cauza acidificării filtratului canalicular). Uneori hiperfosfatemia se depistează în cetoacidoza diabetică. În insuficiența renală cronică scade semnificativ excreția renală a fosfaților acizi (monosubstituiți) cu urina, îndeosebi la micşorarea vitezei de filtrare glomerulară până la 25 ml/min. Reținerea fosfaților în sânge se observă şi în insuficiența renală acută (hiperfosfatemia în aşa cazuri atinge nivelul de 2,5 mmol/l). Hipoparatiroidismul

micşorează semnificativ excreţia fosfaţilor cu urina prin abolirea efectului inhibitor al parathormonului asupra reabsorbţiei lor renale. Excesul hormonului creşterii stimulează absorbţia fosfaţilor în intestin şi reabsorbţia lor în rinichi.

Manifestările hiperfosfatemiei. Hiperfosfatemia se asociază inevitabil cu hipocalcemia, este posibilă tetania, calcificarea rinichilor. Secundar se inhibă sinteza vitaminei D în rinichi.

Hipofosfatemia reprezintă micşorarea nivelului fosfaţilor serici mai puţin de 0,8 mmol/l. Hipofosfatemia se poate dezvolta în:

1) insuficienţa aportului fosfaţilor cu hrana (malnutriţia);
2) dereglarea absorbţiei în intestin;
3) în procesul de tratament al rahitismului cu vitamina D;
4) hiperparatireoidism;
5) tratamentul diabetului zaharat cu insulină;
6) alcaloză gazoasă;
7) diaree gravă;
8) defectul ereditar al reabsorbţiei canaliculare (sindromul Fanconi).

Patogenia. Mecanismele patogenetice de dezvoltare a hipofosfatemiei sunt reprezentate atât prin devierile bilanţului ionic în întregime, cât şi prin redistribuirea electroliţilor în diferite compartimente ale organismului. Astfel, în insuficienţa vitaminei D fosfaţii formează în intestin compuşi insolubili, ceea ce duce la micşorarea absorbţiei fosfaţilor. În tratamentul rahitismului cu vitamina D micşorarea fosfatului seric este rezultatul ameliorării mineralizării oaselor; după paratireoidectomie la fel creşte depozitarea fosfaţilor şi a calciului în oase (după o perioadă îndelungată, predecesoare hiperparatireoidismului). În cetoacidoză creşterea excreţiei renale a fosfaţilor este consecinţa prezenţei în urină a substanţelor osmotic active (glucoza, corpii cetonici). În afară de aceasta, în tratamentul cu insulină se acce-

lerează intrarea fosfaților în celulă. Toate acestea contribuie la micşorarea nivelului fosfaților serici în diabetul zaharat. Astfel de mecanism are loc şi în administrarea glucozei. Alcaloza respiratorie, inducând deplasarea ionilor de bicarbonat în celulă, contribuie la activarea fosfofructokinazei, creşte intensitatea fosforilării glucozei. Aceasta conduce la micşorarea nivelului fosfaților în ser, iar eliminarea lor prin rinichi scade, practic, până la zero. În sindromul Fanconi se observă defectul ereditar al reabsorbției tubulare a acizilor aminici, glucozei, bicarbonaților, fosfaților cu dezvoltarea deshidratării grave a organismului şi rahitismului hipofosfatemic, rezistent la vitamina D. Manifestările de bază ale hipofosfatemiei sunt: 1) dereglări neurologice (parestezii, paralizii, convulsii); 2) tulburările funcțiilor musculaturii respiratorii şi miocardului; 3) osteomalaceea (sau rahit grav); 4) anemia hemolitică; 4) hipercalciuria şi hipokaliemia.

20.6. Dishomeostazia clorului

Ionii de clor, de rând cu ionii de potasiu, participă la formarea potențialului membranelor celulelor excitabile. Ionii de clor se repartizează pe ambele suprafețe ale membranei în proporție inversă repartizării potasiului. Potențialul calculat după ecuația lui Nernst pentru o aşa repartizare a clorului este egal cu potențialul potasiului, ceea ce înseamnă că în celulele cu permeabilitatea crescută pentru clor (de exemplu, musculare) ionii de potasiu şi clor practic în măsură egală participă la crearea potențialului de repaus. Corelația dintre concentrația intra- şi extracelulară a ionilor de clor poate fi reglată de către nivelul potențialului membranar, ce nu este caracteristic pentru ionii de potasiu. În deficitul de oxigen şi (sau) energie repartizarea ionilor se modifică, potențialul de repaus se micşorează, concentrația totală de anioni în celulă se micşorează (îndeosebi – anionii de clor), în celulă intră apa şi are loc tumefierea celulelor; mai apoi scade conținutul intracelular al potasiului şi potențialul de repaus continuă să scadă, până la moartea celulei.

Concentrația ionilor de clor în plasmă este determinată de activitatea unor asemenea mecanisme homeostatice, cum ar fi secreția acidului clorhidric de către glandele stomacale, secreția sucului intestinal, filtrarea şi reabsorbția renală, precum şi transpirația. Celulele parietale ale mucoasei stomacale secretă acidul clorhidric de o concentrație foarte înaltă. În schimbul clorizilor în procesul secreției gastrice în plasmă se transferă bicarbonatul. Apoi, ionii de clor ai sucului gastric rapid se absorb din intestin în sânge. În intestin, unde se secretă suc cu reacție alcalină bogat în bicarbonați,

plasma se completează şi cu ioni de H (în compoziţia acidului clorhidric). Acest mecanism are mare însemnătate în reglarea echilibrului acido-bazic.

Necesitatea zilnică în clor constituie 215 mmol. Nivelul normal al clorizilor în plasma sanguină este de cca 96 – 106 mmol/l (1 mmol de clor este egal cu 1 mEq), în celule – 2 mEq/l, eliminarea zilnică a clorului cu urina – 8–16 g. Acest indice depinde de regimul de alimentaţie, componenţa mediului intern al organismului, modificările echilibrului acido-bazic, de funcţiile rinichilor. Clorizii împreună cu sodiul joacă un rol important în menţinerea şi reglarea osmolarităţii lichidelor organismului. Deoarece clorul (ca şi sodiul, apa) are masă moleculară mică şi nu este legat cu proteinele, acesta se filtrează liber în glomeruli şi apoi se reabsoarbe (cca 99%); în normă clorul nu se secretă în tubi. Reabsorbţia clorului are loc atât pasiv (difuzia paracelulară), cât şi activ (difuzia transcelulară). Trebuie de menţionat că reabsorbţia clorului direct sau indirect este legată de reabsorbţia sodiului. Pasajul ionilor de clor prin membrana luminală creează concentraţii înalte de clor, ceea ce asigură mişcarea clorului după gradientul concentraţiei din celulă prin membrana bazolaterală. Transportorii specifici din membrana luminală îndeplinesc referitor la clor acelaşi rol ca şi pompele Na^+-K^+-ATP-aza referitor la sodiu.

Mineralocorticoizii (aldosteronul, dezoxicorticosteronul), micşorând eliminarea cationului de sodiu, nu micşorează concomitent pierderea clorului. În mod asemănător acţionează şi glucocorticoizii. Antagoniştii aldosteronului (aldactonul) într-o măsură mai mică inhibă reabsorbţia cationului de sodiu decât anionul de clor; sodiul se elimină intens cu urina în formă de clorizi şi bicarbonaţi, conducând la alcalinizarea urinei şi la acidularea plasmei.

În plasma sanguină ionii clorului sunt capabili să se schimbe cu ionii bicarbonatului, ce ies din eritrocite la scăderea pH-ului sângelui. În eritrocite se formează KCl, ce contribuie la compensarea devierilor EAB. Schimbul rapid al ionilor de clor şi bicarbonat este asigurat de către permeabilitatea înaltă a membranelor eritrocitelor pentru anioni.

Hipercloremia reprezintă creşterea conţinutului de clorizi în plasma sanguină peste 144 mEq/l. Excesul clorizilor în organism apare în:

1) consumul alimentar excesiv al clorurii de sodiu;
2) glomerulonefrita acută;
3) obturarea căilor urinare;
4) insuficienţa circulatorie cronică;
5) caşexia hipofizară;
6) hiperventilaţia îndelungată (alcaloza gazoasă).

Mecanismele de bază ale hipercloremiei sunt:

1) micşorarea excreţiei clorizilor (sau starea când aportul depăşeşte eliminarea, de exemplu, în insuficienţa renală) – hipercloremie absolută.

2) redistribuirea ionilor în organism în caz de deshidratare (îndeosebi deshidratarea hiperosmolară).

În alcaloza gazoasă ieşirea din eritrocite a ionilor de clor, care înlocuiesc sodiul din bicarbonaţi (cu formarea dioxidului de carbon) prezintă unul din mecanismele compensatorii importante, ce împiedică alcalinizarea sângelui. Simultan creşte eliminarea bicarbonaţilor cu urină. În acelaşi timp în acidoza negazoasă ionii de hidrogen se transferă în celulă în schimbul ionilor de potasiu, iar bicarbonaţii plasmei parţial se substituie cu ionii de clor. Aceasta conduce la creşterea presiunii osmotice a lichidului extracelular, se dezvoltă hiperhidratarea extracelulară.

H i p o c l o r e m i a reprezintă micşorarea nivelului clorizilor în plasma sanguină mai jos de 96 mmol/l. Cauzele principale sunt:

1) dieta fără sare;
2) diareea de lungă durată;
3) voma frecventă;
4) poliuria;
5) transpiraţia abundentă;
6) ocluzia intestinală acută;
7) pancreatita acută;
8) hipoparatireoza.

Mecanismele hipocloremiei şi manifestările ei sunt determinate de tulburările concomitente ale EAB şi modificările în sectoarele hidrice ale organismului. La pierderi însemnate ale conţinutului gastric se dezvoltă alcaloza hipocloremică, asociată cu hipokaliemie, de rând cu deshidratarea gravă a organismului. Pierderile excesive de clorizi cu urina contribuie la micşorarea

osmolarității lichidului extracelular, dezvoltării deshidratării hipoosmolare.

21. Dishomeostaziile hidrice

Conținutul sumar de apă în organismul omului matur constituie cca 63% din masa corporală. Conținutul relativ al apei în diferite organe și țesuturi variază pe scară destul de largă, fapt determinat de rata masei generale a corpului, revenită organului concret.

În normă, homeostazia hidrică în organism e asigurată de echilibrul dintre aportul și deperdiția apei. În condițiile de climă temperată, de alimentare și ținută vestimentară obișnuite omul consumă nictemeral cca 2,5 l de apă. O jumătate din acest volum se ingerează prin băuturi, iar restul constituie apa din componența alimentelor și așa-numita "apă metabolică", ce se formează în procesul scindării nutrimentelor (oxidarea a 100 g de proteine e însoțită de eliberarea a 41 ml de apă, 100 g glucide – 55 ml de apă, 100 g lipide – 107 ml de apă). În medie, volumul apei metabolice constituie cca 300 ml/24 h).

Eliminarea apei din organism se efectuează prin rinichi, intestin, plămâni și piele. În medie pierderile nictemerale de apă constituie 1,4 l cu urina, 100 ml cu fecalele și cca 1000 ml în formă de vapori de pe suprafața pielii și de pe alveolele pulmonare. La copii eliminarea apei are loc în special prin deperdiția masivă de lichid prin piele și prin evaporarea de pe suprafața alveolară. Pierderea de apă prin respirație la copii constituie 1,3 g/kg corp/h, în timp ce la adulți – 0,5 g/kg corp/h. Aceasta se explică prin faptul că la copii suprafața relativă a corpului este mai mare, pe când rinichii sunt încă funcțional relativ nematurizați (capacitatea de filtrare mică). Astfel, circulația nictemerală a apei la omul matur constituie în medie cca 3–4% din masa sa corporală, în timp ce la nou-născut această valoare e mult mai mare – cca 10%.

Necesitățile nictemerale minime de apă ale omului constituie cca 1500 ml. Din aceștia 500 ml de apă sunt necesari pentru evacuarea reziduurilor prin rinichi și nu mai puțin de 900 ml nictemeral se vor elimina inevitabil prin transpirație. Dat fiind faptul că la nou-născuți circulația hidrică este mult mai intensă, bilanțul hidric la ei se perturbă foarte lesne. De menționat că la sistarea completă a aportului de apă în organism și substanțe nutritive (inaniție absolută) la un om sănătos apare un deficit nictemeral de apă de 700 ml. Aceasta se întâmplă din cauza pierderilor indispensabile, volumul cărora nu poate fi redus mai jos de limitele incompatibile cu viața – pierderile prin transpirația insesizabilă, evaporarea de pe suprafața alveolelor pulmonare și diureza minimă. Astfel, eliminarea substanțelor osmotic active cu urina este limitată de capacitatea de concentrație maximă a rinichilor, care constituie cca 1200–1400 mosm/l. Din această cauză deșeurile metabolice, care se formează perpetuu pot fi eliminate doar cu cel puțin 500 ml de urină în 24 de ore – volumul diurezei compatibil cu viața.

La omul matur cu masa corporală de 70 kg rezervele mobile de apă ating 14 l (pe când necesitatea medie nictemerală e de 2 l), iar la copilul cu masa corporală de 7 kg – cca 1,4 l (necesitatea aportului hidric nictemeral fiind de 0,7 l). Totalitatea lichidului aflat în organism poate fi repartizată convenţional pe sectoare sau compartimente. Distingem două spaţii lichidiene mai importante ale organismului: lichidul intracelular şi lichidul extracelular. La rândul său, lichidul extracelular se subdivizează precum urmează: 1) lichidul intercelular sau interstiţial; acesta constituie cca 16% din masa corporală (sau 3/4 din volumul total de apă din organism) şi se află în schimb continuu cu plasma, astfel încât în 24 h din vase în ţesuturi tranzitează cca 20 l de lichid împreună cu substanţele dizolvate în el şi aceeaşi cantitate revine în patul vascular, inclusiv 2 l prin vasele limfatice; 2) lichidul intravascular sau lichidul plasmei sanguine (conţinutul celulelor sanguine face parte din lichidul intracelular); lui îi revin 4,5% din masa corporală, din care apa pură constituie 93% din volumul plasmei; 3) lichidele transcelulare (lichidul cefalo-rahidian – LCR, lichidul lacrimal, peri-/endolimfa şi lichidele din cavităţile corpului şi din tractul gastrointestinal.

După forma de asociere a apei în organism distingem 3 stări:

1) apa liberă sau mobilă, care constituie baza lichidului intracelular, a sângelui, limfei şi lichidului interstiţial;

2) apa asociată în complex cu coloizii hidrofili – atât cea legată cu micelele, precum şi cea dispusă în spaţiile intermicelare;

3) apa constituţională, ce intră în structura moleculelor proteinelor, lipidelor şi glucidelor.

Compoziţia lichidelor intracelulare, intercelulare, plasmei sanguine şi limfei, din ducturile glandelor şi din tractul gastrointestinal. Astfel, lichidele celulare conţin mai mulţi ioni de potasiu, magneziu, fosfaţi, iar lichidele extracelulare – ioni de sodiu, clor, calciu, bicarbonaţi. Conţinutul de proteine în celule depăşeşte cu mult concentraţia lor în lichidul interstiţial.

Lichidele din sectoarele hidrice se află în permanentă circulaţie, astfel că între sectoarele hidrice ale organismului există un echilibru dinamic. Circulaţia transsectorială a apei se supune anumitor legităţi: 1) translocaţia hidrică între sectoare este predominant un proces pasiv, care se efectuează prin filtrare şi osmoză (în volum mai mic prin penetraţie transcelulară – pinocitoză şi exocitoză), pe când circulaţia electroliţilor (mai ales între sectoarele extracelulare şi intracelulare) depinde de transportul lor activ (canale şi pompe ionice) prin membranele celulare şi în măsură mai mică de difuzia pasivă; 2) circulaţia lichidului şi substanţelor din sectorul intravascular şi spaţiul interstiţial şi în sens opus se produce prin membrana bazală capilară semipermeabilă şi este determinată de coraportul presiunii hidrostatice şi celei coloidal-osmotice ale sângelui din capilare şi a lichidului interstiţial; 3) circulaţia apei şi substanţelor dizolvate în el între spaţiul interstiţial şi sectorul intracelular se produce prin membrana celulară, care posedă o permeabilitate selectivă determinată de activitatea canalelor şi pompelor ionice.

21.1. Modificările volumului lichidului intracelular şi extracelular

Toate perturbările metabolismului hidric sunt cadrate în termenul "dishidrie". Majorarea volumului sumar de apă în organism se defineşte ca hiperhidratare, iar micşorarea – hipodeshidratare. În funcţie de concentraţia electroliţilor în lichidele organismului (şi respectiv osmolaritatea acestora) atât hiperhidratarea, cât şi deshidratarea au următoarele variante patogenetice:

1) cu păstrarea osmolarităţii normale a lichidelor în organism (hiperhidratare şi deshidratare izotonică sau izoosmolară);

2) cu micşorarea osmolarităţii lichidelor (hiperhidratare şi deshidratare hipotonică sau hipoosmolară);

3) cu creşterea osmolarităţii lichidelor (hiperhidratare şi deshidratare hipertonică sau hiperosmolară).

Datorită circulaţiei perpetue a lichidelor între sectoarele lichidiene orice dishidrie (indiferent de faptul din ce sector este iniţiată) în final interesează toate compartimentele (intracelular, interstiţial, intravascular) şi doar în scop cognitiv se pot delimita dishidriile din fiecare compartiment. Dereglările echilibrului hidric separat în unele compartimente ale organismului pot fi doar temporare şi durează până la echilibrarea cu alte compartimente. Mai mult, sunt posibile combinaţii de dishidrii, de exemplu, hiperhidratare hiperosmolară extracelulară cu deshidratare hiperosmolară intracelulară.

21.1.1. Hiperhidratarea

Hiperhidratarea poate fi de ordin local (edemele) sau general. În cele ce urmează vor fi expuse doar formele de hiperhidratare generală.

Hiperhidratare izoosmolară. Cauzele generale ale majorării conţinutului de lichid pe fundalul păstrării presiunii osmotice

sunt aportul crescut sau eliminarea redusă din organism a lichidelor izoosmolare:

1) infuzarea unor cantităţi masive de soluţii izotonice (în condiţii experimentale sau la bolnavi în perioada postoperatorie);

2) retenţia de lichide în organism în patologia sistemului cardiovascular, rinichilor;

3) corecţia neadecvată a perturbărilor hidroelectrolitice (de exemplu, administrarea excesivă de soluţii izotonice).

Hiperhidratarea izotonică nu este însoţită de redistribuţia lichidului între sectoarele intra- şi extracelular ale organismului, deoarece osmolaritatea lor nu este modificată, iar sporirea volumului de apă în organism se face pe contul lichidului extracelular (interstiţial şi intravacsular), în timp ce volumul lichidului intracelular nu se modifică.

Hiperhidratarea izoosmolară se manifestă prin mărirea volumului sângelui circulant de pe urma creşterii volumului de plasmă – hipervolemie oligocitemică (hemodiluţie), creşte tensiunea arterială sistemică, sporirea returnului venos spre cord, tahicardia. Ca rezultat al hemodiluţiei scade hematocritul şi concentraţia proteinelor plasmatice, mai ales a albuminelor (hipoproteinemia relativă, hiponochia. Caracteristice sunt edemele periferice, acumulările lichidiene în cavităţile corpului (ascită, hidrotorax, hidropericard), e posibil edemul pulmonar acut. Patogenia edemelor şi hidropiziei este consecinţa creşterii presiunii hidrostatice a sângelui şi hipoonchia, intensificarea filtrării în sectorul metabolic al microcirculaţiei.

Hiperhidratarea hipoosmolară reprezintă o acumulare excesivă de apă fără retenţia proporţională a electroliţilor. Osmolaritatea mediilor lichide în acest cadru se reduce sub 300 mosm/l. O astfel de stare în unele cazuri e descrisă ca fiind "intoxicaţie hidrică".

Cauzele hiperhidratării hipoosmolare sunt:

1) consumul excesiv de apă ce nu conține săruri (de exemplu, recuperarea pierderilor de soluții prin transpirație, vomă, diaree cu apă potabilă fără săruri);

2) secreția excesivă de hormon antidiuretic (ADH) cu intensificarea reabsorbției canaliculare și reținerea apei în organism (de exemplu, hipersecreția ereditară a ADH – sindromul Parhon);

3) infuzia unor cantități masive de soluție izotonică de glucoză (de 5%), care este rapid asimilată de celule și transformată în glicogen, care are activitate osmotică minoră, soluțiile infuzate devenind hipoosmolare;

4) afecțiunile renale cu oligo- sau anurie;

5) starea postoperatorie cu sistarea diurezei;

6) administrarea excesivă de soluții asaline pentru tratarea exicozelor (de exemplu, dispepsiile la sugari);

7) clismele sau irigări intestinale abundente cu apă.

Principalul mecanism patogenetic al hiperhidratării hipoosmolare îl constituie excesul de volum al lichidului extracelular însoțit de reducerea concentrației sale osmotice. Aceasta conduce la perturbarea echilibrului osmotic între spațiile lichidiene intracelular și extracelular ale organismului. Procesul demarează cu hipervolemie și hipoosmolaritate intravasculară, după ce urmează translocarea apei din patul vascular în spațiul interstițial asociată cu diluția lichidului interstițial. La rându-i diluția și hipoosmolaritatea intestițiului conduce la pasajul apei în celule. În consecință crește și volumul sectorului hidric intracelular – edem intracelular, intumescența celulară, gonflarea, balonarea celulelor. Modificările descrise se produc mai ales pe seama creșterii volumului apei celulare mobile. De remarcat că modificările volumului sectorului intracelular al organismului se produc mai lent și mai târziu în raport cu modificările volumului

lichidului extracelular (mai ales a plasmei sanguine). În condiții normale în astfel de cazuri sporește în mod compensator diureza hidrică. Dacă funcția excretorie a rinichilor este perturbată (de exemplu, în caz de insuficiență renală sau de secreție excesivă de ADH), consumul de apă va majora volumul de lichid hipotonic în ambele spații. Hiperhidratarea celulară poate provoca leziuni ale membranei celulare, iar în final și citoliza osmotică.

Manifestările hiperhidratării hipoosmolare se reduc la acumularea excesivă de apă în sectorul extracelular, sporește volumul sângelui circulant paralel cu hemodiluția – hipervolemie oligocitemică. Leziunile celulare osmotice ating în primul rând eritrocitele – survine hemoliza, hemoglobinemia și hemoglobinuria, ceea ce, la rândul său, duce la afectarea canaliculilor renali și la reducerea diurezei. În plasmă scade conținutul de sodiu (hiponatriemia). Se instalează o hipoproteinemie relativă, scade presiunea coloidal-osmotică a sângelui. Aceasta intensifică filtrarea lichidului din patul vascular în interstițiu cu formarea edemelor. Edematierea creierului și intensificarea licvorogenezei conduce la hipertensiune intracraniană cu cefalee, grețuri, vomă, perturbări de conștiință (sopor, stare comatoasă).

Hiperhidratarea hiperosmolară reprezintă o hiperhidratare cu creșterea osmolarității lichidelor peste 330 mosm/l, de obicei cu bilanț pozitiv de sodiu și hipernatriemie.

Cauzele hiperhidratării hiperosmolare sunt următoarele:

1) infuzarea unor cantități importante de soluții ionice hiperosmolare (de ex., bicarbonați);

2) consumul apei de mare impus de situații extremale;

3) retenția sodiului în organism (de ex., în hiperaldosteronism primar (sindromul Conn) sau secundar.

Veriga principală patogenetică a hiperhidratării hiperosmolare este mărirea volumului lichidului extracelular (hipervolemie și volumul excesiv de lichid interstițial), creșterea nivelului de

sodiu în organism (hipernatriemie), care conduce la sporirea presiunii osmotice a lichidelor extracelular – intravascular şi interstiţial. Hiperosmolaritatea lichidului extracelular conduce la ieşirea prin osmoză a apei din celule cu instalarea deshidratării celulare – exsicoză.

Manifestările hiperhidratării hiperosmolare sunt determinate de hipervolemie, hipernatriemie, hiperosmolarite cu senzaţia de sete şi polidipsie, deshidratare celulară. Se perturbă funcţiile sistemului cardiovascular şi ale SNC (agitaţie, anxietate, în cazuri grave – stare comatoasă).

21.1.2. Deshidratarea

Reducerea volumului sumar de apă în organism se defineşte ca hipohidratare (sau deshidratare). Deshidratarea reprezintă un bilanţ hidric negativ ce se instalează fie în privaţiunea de apă, fie în cazurile, în care deperdiţiile hidrice depăşesc volumul aportului de apă în organism. În acest cadru se produce micşorarea atât a volumului hidric intracelular, cât şi a celui extracelular. La fel ca şi hiperhidratarea, deshidratarea poate fi izo-, hipo- sau hiperosmolară.

În funcţie de etiologie şi patogenie distingem următoarele varietăţi de deshidratare:

1) cu deficit absolut de apă în organism (inaniţie hidrică); din cauza micşorării volumului solventului cu păstrarea substanţelor dizolvate şi în plus din cauza acumulării de substanţe metabolice în acest caz se instalează deshidratarea hiperosmolară;

2) cu deficit de săruri minerale în organism în urma pierderilor concomitente de apă şi electroliţi, dar cu recuperarea incompletă a apei fără restabilirea sărurilor (deshidratarea hipoosmolară);

3) cu insuficienţă concomitentă de apă şi electroliţi de pe urma pierderilor proporţionale de solvent şi solviţi (deshidratarea izoosmolară).

Deoarece electroliţii constituie şi componenţii sistemelor tampon, orice dishidrie este asociată şi de diferite forme de dezechilibru acido-bazic: 1) deshidratare cu acidoză (în cazul deperdiţiilor bicarbonaţilor cu conţinutul intestinal în diaree, cu sucul pancreatic, cu bilă); 2) deshidratarea cu alcaloză (în cazul deperdiţiilor de ioni de hidrogen cu sucul gastric în vomă); 3) deshidratarea fără modificarea pH-ului mediilor lichide ale organismului (de exemplu, privaţiunea de apă).

Deshidratarea izoosmolară se caracterizează prin pierderi echivalente de apă şi săruri şi se întâlneşte mai frecvent în deperdiţiile acute şi fulgurante ale sucurilor izoosmolare ale tractului gastrointestinal (diaree). În aceste cazuri se instalează un deficit echilibrat de apă şi săruri. Principalul mecanism patogenetic îl constituie reducerea volumului de lichid extracelular – hipovolemie izoosmolară cu policitemie relativă (hemoconcentraţia) şi reducerea lichidului interstiţial, însă fără de translocări de lichid celulă-interstiţiu.

Etiologie. Drept cauze ale deshidratării izoosmolare servesc factorii, care provoacă pierderi de lichide izoosmolare sau care provoacă pierderi proporţionale de apă şi săruri:

1) stenoză a pilorului cu sechestrarea sucului gastric în stomac;

2) obstrucţie intestinală superioară cu sechestrarea conţinutului intestinal în porţiunile proximale ale intestinului;

3) diaree cu pierderea sucului intestinal izoosmolar (dizenterie bacteriană acută, holeră, enterocolite);

4) plasmoragie în traumatisme mecanice extinse, combustii masive).

Patogenie. În deshidratarea izoosmolară rapidă deperdiția apei interesează în fond spațiul extracelular şi intravascular (plasma sanguină). De exemplu, în diareile profuze însoțite de deperdiția unor cantități masive de lichide prin intestin (holeră, dizenterie bacteriană acută), precum şi în obstrucția intestinală înaltă, se pierde o cantitate echivalentă de săruri şi apă. În consecință, se instalează hipovolemia policitemică cu creşterea hematocritului şi a vâscozității sângelui, a rezistenței periferice a hemocirculației, ceea ce are impact nefavorabil asupra circulației sanguine. Aceste dereglări sunt însoțite inevitabil de perturbări în bilanțul electrolitic. Astfel, în voma incoercibilă (de exemplu, la gravide) organismul poate să piardă nictemeral până la 15% din cantitatea totală de sodiu şi până la 28% – de clor, ceea ce agravează tulburările funcționale din organism prin hiponatriemie şi hipocloremie. În hemoragiile grave hipovolemia este compensată de tranziția lichidului interstițial în patul vascular (de la 750 la 1000 ml/24h). De remarcat că tulburările funcțiilor organelor şi sistemelor în cazul deshidratării izoosmolare se manifestă mai rapid şi evoluează mai grav decât în deshidratarea hiperosmolară.

În cadrul deshidratării lente scade proporțional volumul tuturor sectoarelor hidrice ale organismului, mecanismele compensatorii asigură o adaptare mai durabilă a organismului la deperdițiile de lichid.

Manifestările deshidratării izoosmolare se exprimă prin tulburări de hemodinamică condiționate de hipovolemie şi hemoconcentrație – se reduce volumul de sânge circulant, returul venos spre cord, volumul sistolic şi debitul cardiac, scade presiunea arterială şi cea venoasă centrală, survin dereglări hemocirculatorii cu hipoperfuzie în creier, cord, rinichi, ficat cu manifestările funcționale respective – se dereglează activitatea SNC, avansează apatia, adinamia, în cazuri grave se ajunge până la

stare comatoasă, scade filtrarea renală până la anurie şi insuficienţă renală, ischemia miocardului, a ficatului. Aceste devieri condiţionează pericolul instalării insuficienţei poliorganice.

Deshidratarea izoosmolară la copii are anumite particularităţi. Astfel, în afecţiunile gastrointestinale la copii de asemenea se instalează preponderent deshidratare izoosmolară de diferit grad, manifestările clinice ale cărora depind de severitatea deshidratării: 1) deperdiţiile de apă sub 5% din masa corpului copilului nu conduc la manifestări clinice; 2) deperdiţia de apă de 10% din masa corporală provoacă semne manifeste apar semne manifeste; 3) deperdiţiile de apă de 15% din masa corpului provoacă deshidratare gravă.

Dintre condiţiile ce favorizează deshidratarea la copiii de primă vârstă fac parte:

1) intensitatea mai mare a proceselor metabolice în raport cu cei maturi;

2) capacitatea redusă a reacţiilor de protecţie şi adaptare ale sistemului neuro-endocrin;

3) capacitatea redusă a organismului copilului de a menţine sărurile în deshidratare;

4) absenţa senzaţiei de sete la copiii de primă vârstă;

5) deperdiţiile importante de apă prin piele şi plămâni;

6) suprafaţa relativ mare a corpului raportată la o unitate ponderală;

7) capacitatea mică de concentrare a rinichilor;

8) perturbarea funcţiei suprarenalelor (uneori cu instalarea insuficienţei suprarenale), întâlnită frecvent la copiii bolnavi.

Particularităţile patogeniei deshidratării la copii sunt determinate de faptul că la ei lichidul extracelular pierdut nu este substituit de translocaţia apei din celule, deoarece la copiii de primă vârstă volumul sectorului extracelular este relativ mai mare decât la adulţi. Din această cauză la copii foarte repede se in-

stalează anhidremia şi hipovolemia, volumul de sânge circulant se reduce cu peste 30%, slăbeşte activitatea cardiacă, încetineşte considerabil viteza circulaţiei sanguine, sporeşte diferenţa arterio-venoasă de oxigen, se instalează hipoxia cu tulburări tipice ale metabolismului.

Deshidratarea hipoosmolară reprezintă deshidratarea cu micşorarea osmolarităţii lichidelor rămase şi se instalează în cazurile, în care deperdiţiile din organism ale electroliţilor depăşesc pierderile de apă sau la tratamentul incorect al deshidratărilor izoosmolare, când recuperarea lichidului se face fără de recuperarea sărurilor .

Cauzele deshidratării hipoosmolare sunt:

1) pierderea excesivă de săruri prin rinichi în diabetul salin, diureza osmotică;

2) poliuria în diabetul zaharat;

3) insuficienţa suprarenalelor (boala Addison).

Patogenia deshidratării hipoosmolare constă în asociaţia hipovolemiei policitemice şi a hipoosmolarităţii lichidelor extracelulare. Hipoosmolaritatea lichidului extracelular provoacă prin osmoză pasajul apei din spaţiul extracelular în interiorul celulelor, cauzând edem celular. În astfel de cazuri ingerarea în organism a apei fără electroliţi poate doar agrava edemul celular şi respectiv starea bolnavului. Caracteristic pentru această formă este hiponatriemia, hiperkaliemia din cauza eventualelor distrucţii celulare, acidoza negazoasă.

În tabloul clinic predomină simptomele de perturbări grave ale hemodinamicii, hipovolemia, hemoconcentraţia, sporeşte vâscozitatea sângelui, se dereglează microcirculaţia în organe şi ţesuturi. Se poate instala o insuficienţă extrarenală a rinichilor cu reducerea drastică a volumului de filtrare. În sânge creşte nivelul de azot rezidual. Paralel apar semne de edem al encefalului (cefalee, inapetenţă, greaţă şi vomă, apatie, dereglări de conşti-

inţă). Deoarece osmolaritatea sângelui este scăzută, lipseşte senzaţia de sete.

Din cele mai importante mecanisme compensatorii ale perturbărilor metabolismului hidroelectrolitic în deshidratarea hipoosmolară fac parte: 1) hipersecreţia de aldosteron, ce conduce la reabsorbţia intensă a sodiului şi apei în rinichi; 2) reducerea natriurezei renale.

Deshidratarea hipoosmolară poate fi observată la copiii cu mucoviscidoză, în cadrul căreia are loc deperdiţia de săruri prin sudoraţie. La copiii de a doua vârstă deshidratarea hipoosmolară se instalează mai frecvent pe fundal de nefrite cu sindrom de deperdiţii saline, la cei aflaţi la diete hiposaline şi hipohidrice (în nefrită), în febră. Deseori în astfel de situaţii copiii prezintă miastenie considerabilă.

Deshidratarea hiperosmolară este varianta ce apare în cazul unor deperdiţii masive de lichid hipotonic (saliva, sudoarea) sau de reducere drastică a aportului de apă în organism ("inaniţia hidrică" sau desecarea). În consecinţă, pierderile de apă le depăşesc pe cele ale electroliţilor.

Etiologie:

1) reducerea ingerării perorale a apei în disfagie (stenoza tumorală a esofagului, atrezia esofagului etc.), în stările comatoase, inaniţie, în afecţiunile encefalului, când bolnavii nu pot consuma apa de sine stătător;

2) deperdiţii excesive de apă prin piele în sudoraţie intensă (de exemplu, în hipertermie, febră);

3) hiperventilaţie pulmonară;

4) poliuria îndelungată în hiposensibilitatea congenitală a epiteliului canaliculilor distali şi tubulilor colectori faţă de ADH, diabetul insipid, nefrita şi pielonefrita cronică.

Acest tip de deshidratare apare deosebit de prompt la copiii de primă vârstă, de exemplu, în cazul aşa-numitului sindrom de

hiperventilare, care deseori complică evoluția bolilor infecțioase. În aceste situații respirația profundă și frecventă conduce la deperdiția unei cantități mari de lichid pur (aproape fără electroliți) și, în plus, la alcaloză gazoasă drept consecință a eliminării excesive de dioxid de carbon. Organismul infantil suportă mult mai greu deshidratarea din cauza capacității minore de concentrare a rinichilor, rezervelor mici de apă (coraportul dintre rezerva de apă mobilă și necesitatea ei nictemerală). În plus, la copii intensitatea proceselor metabolice este mult mai înaltă, deci și necesitatea în apă la fel.

Deshidratarea hipoosmolară se întâlnește de asemenea la sugari, când aceștia sunt alimentați cu amestecuri de lapte artificial. De aceasta se mai face responsabilă adipsia și capacitatea redusă a rinichilor de a evacua sărurile din organism.

Patogenie. În această formă de deshidratare crește osmolaritatea lichidului extracelular, ducând la pasajul apei din celule în interstițiu. Exicoza celulară conduce la liza celulelor cu ieșirea potasiului și hiperkaliemie consecutivă. Crește concentrația de sodiu în sânge (hipernatriemia), care poate atinge 160 mmol/l (normal cca 140 mmol/l. Indicele hematocritului sporește, precum și, relativ, concentrația de proteine în plasma sanguină. Celulele sunt sub regim acvipriv.

În diabetul insipid diureza nictemerală poate atinge 25 l de urină cu densitate relativă foarte mică (hipostenuria)). Dacă deperdițiile de lichid la astfel de bolnavi nu sunt compensate, în curs de câteva ore se instalează o deshidratare gravă cu colaps și febră; din cauza hemoconcentrației perturbările hemodinamicii sistemice și microcirculatorii evoluționează spre hipoperfuzie generalizată (șoc hipovolemic) și un eventual exit letal.

Compensarea perturbărilor hidrice se efectuează prin hipersecreția vasopresinei, iar a celor electrolitice – prin intensifica-

rea natriurezei drept consecință a reducerii secreției aldosteronului și stimulării secreției de peptid natriuretic atrial.

Manifestări. Deshidratarea hiperosmolară se caracterizează prin instalarea unei polidipsii irezistibile, precum și prin semne pregnante de excitare a SNC – anxietate, în unele cazuri – stări crepusculare; în cazuri grave se poate insidia o stare comatoasă. Se constată uscăciunea pielii și mucoaselor (xerodermie, xeroglosie și xerostomie), dispare turgorul pielii, scade tonusul globilor oculari, apare hipertermia, se perturbă funcțiile sistemului cardio-vascular (tahicardie, hipovolemie, hipotonie arterială, aritmii cardiace), scade debitul sanguin al rinichilor, ceea ce conduce la hiperazotemie, acidoză gravă, uneori – la insuficiență renală.

Severitatea manifestărilor în deshidratarea hiperosmolară este funcție directă a gradului de deshidratare: 1) deshidratarea ușoară se constată la deficitul de apă, care nu depășește 2,5% din masa corporală (în medie – 1,5% l apă); deja la acest grad apare senzația de sete; 2) deshidratarea moderată se constată la deficitul de apă de 4–4,5 l și se manifestă prin polidipsie, xerostomie, disfagie, astenie,oligurie; 3) deshidratarea gravă se instalează la deficitul de apă de 5–10 l (sau 7–14% din masa corporală) și se traduce prin dereglarea activității psihice, psihoze; pronosticul vital este sever.

22. Dishomeostaziile acido-bazice

Decurgerea normală a proceselor metabolice în organism e posibilă numai în condițiile homeostaziei biochimice a mediilor lichide. Procesele catabolice permanente și eliminarea continuă din celule în sânge a produșilor catabolici acizi și bazici, care perturbă reacția mediului dictează necesitatea menținerii homeostaziei acido-bazice în lichidele organismului. Noțiunea de "echilibru acido-bazic" (EAB) presupune raportul cantitativ dintre masele ionilor de hidrogen (H^+) și hidroxil (OH^-). Acest raport prezintă reacția activă a mediului. În organism se formează permanent atât acizi organici, cât și anorganici (acizi nevolatili sau fixați – sulfuric, fosforic, lactic, β-oxibutiric etc).

rea natriurezei drept consecință a reducerii secreției aldosteronului și stimulării secreției de peptid natriuretic atrial.

Manifestări. Deshidratarea hiperosmolară se caracterizează prin instalarea unei polidipsii irezistibile, precum și prin semne pregnante de excitare a SNC – anxietate, în unele cazuri – stări crepusculare; în cazuri grave se poate insidia o stare comatoasă. Se constată uscăciunea pielii și mucoaselor (xerodermie, xeroglosie și xerostomie), dispare turgorul pielii, scade tonusul globilor oculari, apare hipertermia, se perturbă funcțiile sistemului cardio-vascular (tahicardie, hipovolemie, hipotonie arterială, aritmii cardiace), scade debitul sanguin al rinichilor, ceea ce conduce la hiperazotemie, acidoză gravă, uneori – la insuficiență renală.

Severitatea manifestărilor în deshidratarea hiperosmolară este funcție directă a gradului de deshidratare: 1) deshidratarea ușoară se constată la deficitul de apă, care nu depășește 2,5% din masa corporală (în medie – 1,5% l apă); deja la acest grad apare senzația de sete; 2) deshidratarea moderată se constată la deficitul de apă de 4–4,5 l și se manifestă prin polidipsie, xerostomie, disfagie, astenie,oligurie; 3) deshidratarea gravă se instalează la deficitul de apă de 5–10 l (sau 7–14% din masa corporală) și se traduce prin dereglarea activității psihice, psihoze; pronosticul vital este sever.

22. Dishomeostaziile acido-bazice

Decurgerea normală a proceselor metabolice în organism e posibilă numai în condițiile homeostaziei biochimice a mediilor lichide. Procesele catabolice permanente și eliminarea continuă din celule în sânge a produșilor catabolici acizi și bazici, care perturbă reacția mediului dictează necesitatea menținerii homeostaziei acido-bazice în lichidele organismului. Noțiunea de "echilibru acido-bazic" (EAB) presupune raportul cantitativ dintre masele ionilor de hidrogen (H^+) și hidroxil (OH^-). Acest raport prezintă reacția activă a mediului. În organism se formează permanent atât acizi organici, cât și anorganici (acizi nevolatili sau fixați – sulfuric, fosforic, lactic, β-oxibutiric etc).

Anionii plasmatici (clor, fosfaţi, bicarbonat) au proprietăţi alcaline. Substanţele care în acelaşi timp posedă proprietăţi atât acide cât şi alcaline se numesc "amfoliţi".

Reacţia activă a mediilor este caracterizată prin indicele "pH" (engl. "power hydrogen" – puterea hidrogenului). pH-ul reprezintă logaritmul zecimal negativ al concentraţiei ionilor de hidrogen (– log l/H^+). Soluţiile cu concentraţia ionilor de H^+ de 10^{-7} mol (pH egal cu 7,0) sunt neutre, cu concentraţia mai mare de 10^{-7} (pH mai mic de 7) – acide, iar cu concentraţia mai mică de 10^{-7} (pH mai mare de 7) – alcaline. La un om sănătos valoarea pH-ului în sânge constituie 7,35–7,45, astfel reacţia sângelui este slab alcalină. Aceasta corespunde concentraţiei de 40 mmol/ l ioni de H^+. În condiţiile normale sursa principală de ioni de H^+ în organism sunt procesele de oxidare. În procesele metabolice zilnic se formează 15000–20000 mmol de CO_2, care este eliminat în sânge. În capilarele circulaţiei mari are loc formarea ionilor de H^+ ca rezultat al următoarei reacţii:

$$CO_2 + H_2O \Rightarrow H_2CO_3 \Rightarrow HCO_3^- + H^+$$

În sângele circulaţiei pulmonare are loc reacţia reversă cu resinteză de acid carbonic, care se descompune în apă şi dioxidul de carbon exhalat prin plămâni.

Menţinerea EAB în organism e asigurată de echilibrul dinamic dintre formarea (şi aportul exogen) ionilor de H^+ şi eliminarea din organism a acestora. Sursele de ioni de hidrogen sunt 1) disocierea H_2CO_3 în capilarele circuitului mare, 2) formarea acizilor nevolatili în urma metabolismului; 3) predominarea relativă a ionilor de H^+ din cauza pierderii bicarbonaţilor cu conţinutul intestinal (diareea) sau ca rezultat al eliminării excesive a lor cu urina (afecţiuni renale).

Micşorarea conţinutului ionilor de H+ este rezultatul recuplării cu HCO_3^- şi formarea de H_2CO_3, care se descompune rapid până la H_2O şi CO_2. Ionii de H^+ se mai pierd cu acidul clorhidric (în voma incoiercibilă) şi prin rinichi (acido- şi amoniogeneza).

Surplusul de acizi şi baze în organism este neutralizat prin conversie metabolică. Astfel, o cantitate mare de acid lactic se oxidează până la CO_2 şi H_2O sau se foloseşte în procesul glicogenogenezei. Acidul sulfuric, care se formează la oxidarea unor aminoacizi, formează compuşi cu substanţele organice şi se elimină cu urina sub formă de sulfaţi neutri.

Devierile reacţiei active a spaţiilor lichidiene ale organismului sunt preîntâmpinate la fel şi datorită acţiunii sistemelor tampon (Van Slike) din lichidele extra- şi intracelulare. Sistemul tampon prezintă substanţe capabile de a preveni modificările pH-ului mediului la acţiunea acizilor sau bazelor. Proprietăţi remarcabile de tampon posedă cuplurile de substanţe, care constau din: 1) acid slab şi sare alcalină puternică (de exemplu, acidul carbonic şi $NaHCO_3^-$); 2) bază slabă şi sare acidă puternică (de exemplu, cu anionul de Cl^-). Mecanismul de acţiune a sistemelor tampon se bazează pe proprietăţile acestora de a neutraliza soluţiile acizilor puternici cu formarea acidului slab (de exemplu, H_2CO_3). Baza puternică se neutralizează de către acidul sistemului tampon.

În sânge sunt prezente următoarele sisteme tampon:

1) bicarbonat; 2) fosfat; 3) proteic şi 4) hemoglobinic.

Primele trei sisteme (în special bicarbonatul) au un rol important în plasma sângelui; sistemul hemoglobinic (cu capacitatea cea mai mare) acţionează în eritrocite. Sistemele tampon proteic şi fosfat sunt prezente şi în celule.

Sistemul tampon bicarbonat constă din acidul slab (H_2CO_3) şi sarea anionului (bicarbonat de sodiu – $NaHCO_3$). Raportul dintre H_2CO_3 şi $NaHCO_3$ în plasmă în condiţii normale este egal aproximativ cu 1:20, ceea ce are o mare importanţă în menţinerea pH-ului. În plasmă predomină $NaHCO_3$, în celule – sarea de potasiu. Ionul eliberat din sare inhibă disocierea H_2CO_3, ceea ce împiedică acumularea ionilor de H^+ în plasmă. De exemplu, în cazul insuficienţei respiraţiei externe pCO_2 în sânge se măreşte, ceea ce contribuie la micşorarea pH-ului. Această deviere este compensată prin mărirea conţinutului HCO_3^- şi, prin urmare, prin fixarea surplusului ionilor de H^+. Astfel are loc normalizarea pH-ului sângelui. La acumularea cantităţilor excesive de produşi metabolici acizi are loc neutralizarea rapidă a lor de către partea alcalină a sistemului tampon. Ca rezultat surplusul de H_2CO_3 intră în eritrocite, unde în prezenţa carboanhidrazei se descompune până la H_2O şi CO_2. CO_2 difundează în plasmă şi serveşte ca stimul al centrului respirator; surplusul lui se înlătură prin plămâni. În cazul surplusului bazelor, ionii de OH^- se cuplează cu H_2CO_3 şi în locul bazei puternice (OH^-) se formează apa şi o bază mai slabă (HCO_3^-). Surplusul de HCO_3^- se elimină prin rinichi în formă de bicarbonaţi. Important este faptul că pCO_2 în sânge este reglat prin respiraţia externă, iar concentraţia bicarbonatului în plasmă – de către rinichi. Trebuie de menţionat că sistemul tampon bicarbonat este unul din cele mai mobile şi mai rentabile sisteme pentru organism.

Sistemul tampon fosfat prezintă un amestec de săruri mono- şi bivalente ale acidului fosforic (H_3PO_4), care au proprietăţi acide şi alcaline de diferit grad:

1) fosfatul de sodiu monovalent (NaH_2PO_4) are proprietăţi acide, iar la disociere formează $H_2PO_4^-$, care este capabil să elibereze ionul de H^+;

2) fosfatul de sodiu bivalent (Na_2HPO_4) are proprietăţi bazice, iar la disociere formează HPO_4^{-2}, care poate lega ionul de H^+. La un pH aproape de 7,4 raportul fosfaţilor acizi şi bazici în plasmă este egal cu 1:4. Acţiunea tampon a acestui sistem constă în fixarea ionilor de H^+ de către sarea bivalentă, care apoi devine acidă. În surplusul de baze componenţa acidă a sistemului tampon fosforic se transformă în sare alcalină: $NaOH + NaH_2PO_4 \rightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$. Cantitatea fosfaţilor în plasmă este mult mai mică decât a bicarbonaţilor, respectiv şi importanţa lor în neutralizarea acizilor şi bazelor plasmatice este mai mică. Sistemul fosfat are o mare importanţă în celule şi în procesul de eliminare al ionilor de H^+ de către rinichi. Astfel, pe măsura pasajului urinei primare prin tubii renali eliminarea fosfaţilor monovalenţi se măreşte. Din această cauză raportul NaH_2PO_4 / Na_2HPO_4 în tubii renali proximali constituie 9:1, iar în cei distali – 50:1.

Sistemul tampon proteic constă din proteine plasmatice amfolite, de exemplu H-proteină /K-proteinat şi H-proteină/Na-proteinat. În mediul acid amfolitul leagă ionii de H^+, iar în cel bazic disociază eliberând ionii de H^+.

*Sistemul tampon hemoglobinic posedă cea mai mare capacitate. În normă acest*ui sistem îi revine 75% din capacitatea totală a sistemelor tampon sanguine. Hemoglobina ca şi alte proteine este un amfolit şi poate exista în sânge în două forme: redusă (Hb) şi oxidată (HbO_2). Astfel, HbO_2 ca acid este de 80 de ori mai puternică decât hemoglobina redusă. Oxihemoglobina are capacitatea de a ceda ionii de hidrogen şi de a asocia în schimb ionii de potasiu din ertrocit, ceea ce compensează devierile EAB. În capilarele circuitului mare la disociere HbO_2 se transformă în hemoglobină redusă şi fixează ionii de H^+ în eritrocit. Aciditatea plasmei nu se modifică semnificativ. La trecerea sângelui prin capilarele pulmonare toate procesele se produc în sens invers: hemoglobina asociază oxigenul şi eliberează ionii de H^+.

O importanţă deosebită în menţinerea EAB în organism are schimbul ionilor dintre mediile lichidiene, celule şi matricea neorganică a scheletului osos. Calciul şi sodiul din oase la fel pot fi substituiţi cu ioni de hidrogen în cazul creşterii concentraţiei acestora în sânge.

Echilibrul acido-bazic este menţinut şi de activitatea organelor interne.

Ficatul participă la reglarea EAB prin următoarele reacţii:

1) conversia acizilor organici, formaţi în procesele metabolice în produse intermediare şi finale (de exemplu, legarea acidului benzoic cu glicocolul);

2) transformarea acidului lactic în glicogen; acest proces este deosebit de important la efortul fizic însoţit de acumularea în surplus de lactat;

3) neutralizarea şi eliminarea cu bila a acizilor neorganici, de exemplu o parte din ei sunt neutralizaţi de amoniacul, care se formează în procesul de dezaminare a aminoacizilor.

Plămânii permanent înlătură din sânge H_2CO_3 sub formă de CO_2. Mărirea pCO_2 în sângele arterial de la 40 mm Hg până la 50 mm Hg intensifică ventilaţia pulmonară de 4 ori. Centrul respirator este stimulat şi de scăderea pH-ului sanguin.

Rinichii reglează concentraţia bicarbonatului în sânge şi elimină acizii nevolatili, care se formează în organism sau pătrund din exterior. Normal, în procesul reacţiilor metabolice se formează acizi puternici (preponderent H_2SO_4 şi H_3PO_4). Eliminarea acestor acizi din organism are loc mai lent şi numai prin rinichi. Excreţia acizilor cu urina predomină asupra excreţiei bazelor, ceea ce face ca urina să aibă reacţie acidă (pH =5,3-6,5). Concentraţia ionilor de H^+ în urină este aproximativ de 800 ori mai mare decât în sânge.

La un conţinut excesiv de acizi se implică un mecanism renal important – *amoniogeneza.* Sărurile de amoniu se formează din amoniac, a cărui sursă o prezintă aminoacizii: glutamina (60%), asparagina, alanina, histidina, leucina etc. Reacţia se finalizează cu formarea ionilor de NH_4^+ şi HCO_3^- din glutamină. În continuare amoniul este secretat activ în lumenul tubilor renali (prin Na^+, NH_4^+ antiport), sodiul pătrunde în celulele epiteliului tubilor proximali, iar bicarbonatul este transferat conform gradientului de concentraţie. Rezultatul final al acestor reacţii constă în transformarea filtratului plasmatic slab alcalin (urina primară), în urina definitivă acidă şi reîntoarcerea în sânge a ionilor de bicarbonat şi sodiu. Acizii liberi (H_2SO_4, H_3PO_4, HCl etc) nu se

elimină cu urina, deoarece aceasta ar afecta epiteliul tubilor renali (la un pH al urinei mai mic de 4,5).

Un alt mecanism de reglare a EAB de către rinichi este *acidogeneza,* care constă în secreţia activă de către epiteliul tubilor distali şi celor colectori ai ionilor de H^+ în urina primară prin participarea carboanhidrazei. Datorită acestui mecanism în sânge trece bicarbonatul format *de novo* ("reabsorbţia" bicarbonatului"). Un rol important în mecanismele renale de menţinere a EAB are *schimbul lui Berliner* (schimbul sodiului din urina primară cu potasiul secretat). Astfel, sodiul se reabsoarbe şi aprovizionează menţinerea rezervelor alcaline a plasmei sanguine, iar cu urina se elimină sărurile de potasiu.

Concentraţia H^+ în sânge este parţial menţinută şi prin funcţia secretorie a *glandelor stomacale şi intestinale*. Celulele parietale ale mucoasei stomacului secretă acidul clorhidric foarte concentrat. Astfel, din sânge în cavitatea stomacului sunt eliminaţi ionii de Cl^- în schimbul bicarbonatului, iar ionii H^+ se formează în mucoasa gastrică sub influenţa carboanhidrazei. Glandele mucoasei intestinale secretă suc alcalin, bogat în bicarbonaţi, iar plasma concomitent se imbogăţeşte cu ioni de H^+. Pierderile ionilor de H^+ cu sucul gastric (în voma) sau a ionilor de HCO_3^- cu sucul intestinal (în diaree) conduce la devierea EAB respectiv spre alcaloză – exces de baze, sau acidoză – exces de H^+.

În organism există o consecutivitate a mecanismelor de compensare în caz de deviere a EAB. În primul rând se activează procesele de diluţie a acizilor şi bazelor, precum şi reacţia urgentă a sistemelor tampon plasmatice şi celulare. Mai târziu se implică atât mecanismul respirator de compensare (modificarea ventilaţiei pulmonare), cât şi cele din partea tractului gastrointestinal, ficatului şi rinichilor. Rezultatul acestor procese constă în reinstalarea reacţiei active normale a plasmei, a concentraţiei de HCO_3^- şi a altor ioni în sânge.

Echilibrul acido-bazic în organism se caracterizează prin următorii parametri:

1) *pH actual (real)* – valoarea pH-ului sângelui arterial, determinată la temperatura 38°C, în condiţii anoxice, egal în normă cu 7,37–7,45;

2) *pCO_2 actuală (reală)* – presiunea CO_2 în sângele arterial în normă egală cu 40–45 mm Hg;

3) *pO_2 – presiunea oxigenului în sânge* egală în normă cu 83–108 mm Hg;

4) *AB – Actual Bicarbonate (bicarbonatul actual sau real)* – concentraţia bicarbonatului în plasma sângelui arterial egală în normă cu 24,6–28,6 mmol/l;

5) *SB – Standard Bicarbonate* (*bicarbonatul standard)* – conţinutul bicarbonaţilor în plasma sângelui la saturarea completă cu oxigen, la pCO_2 egală cu 40 mm Hg şi $pO_2 \geq 100$ mm Hg, la temperatura 38°C; în normă este egal cu 22,5–26,9 mmol/l;

6) *BB – Buffer Base (bazele tampon)* – suma anionilor esenţiali ai sistemelor tampon (bicarbonaţi şi proteine) din sângele integru (mmol/l) determinată prin titrare până la pH-ul izoelectric al proteinelor la $pCO_2 = 0$; se determină în sângele capilar sau se calculează prin aplicarea nomogramei. Această mărime nu se modifică în cazul devierilor pO_2. În normă în sângele arterial *BB* constituie cca 48 mmol/l. După nivelul

lui pot fi apreciate devierile EBA cauzate de mărirea sau micşorarea conţinutului acizilor nevolatili (acidoză sau alcaloză negazoasă);

7) *BE – Base Excess (surplusul bazelor tampon)* – diferenţa dintre conţinutul normal de baze tampon (în sânge integru la temperatura 37°C, pH-ul = 7,4 şi pCO_2 = 40 mmHg) şi conţinutul real de baze tampon (*BB*) exprimată în mmol/l. Această diferenţă poate fi pozitivă sau negativă. În normă este egală cu 0. Valorile pozitive atestă deficitul relativ al acizilor nevolatili sau pierderea ionilor de H^+ (alcaloză); valorile negative atestă surplusul relativ al acizilor nevolatili sau acumularea ionilor de H^+ (acidoză);

8) *conţinutul total al acidului carbonic în sânge* – concentraţia generală în sânge a acidului carbonic, care constă din fracţia ionizată (ionii de bicarbonat, carbamat) şi neionizată (acid carbonic, CO_2 anhidric, dizolvat); se determină în sângele arterial şi capilar prin metoda gazometrică. În normă este egală cu 24,6–28,6 mmol/l.

Tulburările EAB se subdivizează în acidoze şi alcaloze.

Acidoza prezintă o dereglare tipică a EAB ce se caracterizează prin excesul absolut sau relativ de acizi în organism cu mărirea concentraţiei ionilor de H^+ (pH se micşorează). *Alcaloza* este o dereglare tipică a EAB ce se caracterizează prin creşterea cantităţii absolute sau relative a bazelor în organism cu micşorarea concentraţiei ionilor de H^+ (pH creşte). Trebuie de menţionat că în cazul acidozelor şi alcalozelor nu are loc predominarea ca atare a cationilor asupra anionilor (sau invers), ci doar se modifică concentraţia ionilor de H^+ cu păstrarea statutului electroneutru al soluţiei (echilibrului cationilor şi anionilor).

Clasificarea acidozelor şi alcalozelor. Conform gradului devierilor EAB deosebim alcaloze şi acidoze compensate şi decompensate. Devierile *compensate* sunt acele forme, în care sistemele tampon şi alte mecanisme fiziologice de compensare menţin pH-ul sângelui în limita valorilor normale. La epuizarea mecanismelor compensatorii pH-ul sângelui se abate de la normă şi survin tulburări decompensate ale EAB.

Conform patogeniei dereglările EAB se subdivizează în:

1) acidoze şi alcaloze *gazoase* drept consecinţe ale modificărilor respiraţiei externe, care se caracterizează prin acumula-

rea sau eliminarea excesivă a CO_2 (şi respectiv a ionilor de hidrogen din componenţa H_2CO_3);

2) acidoze şi alcaloze *negazoase*, consecinţă a tulburărilor metabolismului (*formele metabolice*), a pătrunderii acizilor sau bazelor exogene (*formele exogene*) sau a eliminării excesive a acestora din organism (*formele excretorii*).

22.1. Acidozele

Etiologia şi patogenia acidozelor. Cauzele acidozei gazoase pot fi:

1) dereglarea respiraţiei externe asociate cu hipoventilaţie, ce contribuie la acumularea excesivă în sânge a CO_2 (atelectazie, pneumonie, asfixie, paralizia centrului respirator etc.);

2) concentraţia mărită de CO_2 în mediul înconjurător (încăperi închise, mine etc.);

3) ventilaţia artificială neadecvată a plămânilor;

4) maladii asociate cu dereglări de difuzie a gazelor în plămâni (edem pulmonar, pneumoscleroză, pneumoconioză etc.).

Cauzele acidozei negazoase pot fi:

1) tulburări metabolice asociate cu cetogeneză mărită şi hipercetonemie (diabet zaharat, inaniţie, dereglări funcţionale ale ficatului etc.) – *acidoză metabolică;*

2) intensificarea formării sau diminuarea oxidării acidului lactic (hipoxie, infecţii, dereglări funcţionale ale ficatului) – *lactat-acidoză;*

3) inflamaţii, arsuri vaste, traumatisme etc.;

4) reţinerea în organism a acizilor în legătură cu insuficienţa renală (glomerulonefrită difuză, uremie), pierderile excesive ale bazelor prin rinichi (acidoză tubulară renală, nefrită cu pierderi abundente de săruri) şi prin tractul gastrointestinal (diaree, hipersalivaţie) – *acidoză excretorie;*

5) consumul excesiv de acizi cu alimentele, administrarea unor preparate medicamentoase (acidul ascorbic) – *acidoză exogenă.*

Există şi forme *combinate* de acidoze (cetoacidoză + lactat-acidoză, metabolică + excretorie) şi forme *mixte* (gazoasă + negazoasă) în asfixie, insuficienţă cardiovasculară, şoc.

Reacţiile compensatorii. Acidoza negazoasă este una din cele mai complicate tulburări ale EAB. În procesul de compensare iau parte diferite mecanisme. Excesul acizilor se diluează de către lichidul extracelular şi ca rezultat concentraţia acestora se micşorează. Concomitent bazele sistemelor tampon (în special ale sistemului plasmatic bicarbonat) neutralizează surplusul de acizi (ionii de hidrogen). Aceasta conduce la micşorarea conţinutului $NaHCO_3$ şi creşterea H_2CO_3 în plasma sanguină. Astfel, scăderea $NaHCO_3$ în plasmă (şi micşorarea SB*)* este un indice principal al acestei forme de acidoză. În plasmă din eritrocite iese Cl^-; excesul de H_2CO_3 reacţionează cu NaCl formând astfel $NaHCO_3$, ioni de H^+ şi Cl^-, conducând la micşorarea conţinutului H_2CO_3 în plasmă.

Un rol important în fixarea ionilor de H^+ are sistemul tampon proteic, care în cazul excesului de acizi disociază ca o bază slabă. Proteinele cedează ionii de Na^+, care şi fixează excesul anionilor acizi. Ionii de H^+ se transferă din plasmă în eritrocite şi în celulele ţesuturilor în schimbul ionilor de K; creşte concentraţia ionilor de K în plasmă (hiperkaliemia). Surplusul ionilor de H trece în ţesutul osos, unde se schimbă cu Na^+ şi Ca^{2+}; în plasma sanguină se măreşte conţinutul cationilor - K^+, Na^+ şi Ca^{2+}. Totodată din organism se elimină H_2CO_3: în eritrocite H_2CO_3 se descompune rapid în CO_2 şi H_2O; CO_2 stimulează centrul respirator, fapt ce conduce la hiperventilaţia pulmonară. Prin urmare, în compensarea acidozei negazoase rolul principal îi aparţine sistemului tampon bicarbonat şi hiperventilaţiei pulmonare. Ro-

lul rinichilor în compensarea acidozei negazoaze este cu mult mai mic. Cea mai mare parte a bicarbonatului e fixată deja de ionii de H^+, conținutul HCO_3^- în plasmă scade, crește concentrația sărurilor slab alcaline (NaCl etc.). Micșorarea pCO_2 în sânge contribuie la inhibiția proceselor dependente de acest indice în epiteliul tubilor renali (acidogenezei și reabsobției simultane a bicarbonatului). Deoarece conținutul HCO_3^- în plasmă este micșorat, se micșorează de asemenea și concentrația bicarbonaților în urina primară; ei se reabsorb complet și practic lipsesc în urină final. Crește aciditatea titrată a urinei din cauza eliminării acizilor organici nevolatili sub formă liberă (corpi cetonici); se intensifică și excreția sărurilor de amoniu. Urina în caz de acidoză negazoază are reacție acidă (pH-ul poate fi mai mic de 4,5). Se stimulează amoniogeneza, reducând astfel pierderile ionilor de potasiu și calciu din organism (aceștea se substituie cu cationul de NH_4^+).

În urină crește conținutul fosfaților acizi, deoarece se mărește fixarea de către sarea bivalentă a sistemului- tampon a excesului ionilor de H^+: $Na_2HPO_4 + H^+ \rightarrow NaH_2PO_4 + Na^+$

Acidoză gazoasă. Mecanismul patogenetic de bază al acestei forme constă în reținerea excesului de acid carbonic în sânge (hipercapnie) cu creșterea simultană a pCO_2. Hipercapnia de regulă e asociată cu hipoxie și cu stimularea glicolizei anaerobe; din această cauză deseori acidoza gazoasă se complică cu cea metabolică. Mecanismul esențial de compensare a acidozei gazoase constă în activarea sistemului tampon hemoglobinic. H_2CO_3 se transformă în ioni de HCO_3^- și astfel asigură bazele din plasmă. Ionii de H^+, care se formează în acest caz, se fixează de către sistemul tampon hemoglobinic din eritrocite. Mecanismul acestui proces este următorul: creșterea pCO_2 în plasma sanguină conduce la intensificarea pasajului CO_2 în eritrocite, unde, în prezența carboanhidrazei, se sintetizează H_2CO_3. Con-

comitent se intensifică disocierea acidului carbonic: $H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$. În eritrocite Hb redusă cedează ionii de K^+ în plasmă cu formarea de $KHCO_3$. Parțial K^+ interacționează cu Cl^- formând KCl. O parte din ionii de H^+ se fixează de către sistemul tampon proteic. Toate aceste reacții se soldează cu mărirea conținutului bicarbonaților în plasmă; nivelul clorizilor scade. Creşterea bicarbonaților compensează excesul de H_2CO_3 şi restabileşte raportul normal $NaHCO_3$ / H_2CO_3 (20: 1).

În compensarea acidozei gazoase creşte rolul rinichilor în legătură cu formarea unei cantități excesive de bicarbonați în plasmă şi creşterea concentrației acestora în urina primară.

În acidoza gazoasă reabsorbția bicarbonatului în tubii renali se accelerează semnificativ sub acțiunea concentrației înalte de CO_2 în sânge, ceea ce micşorează conținutul bicarbonaților în urină cu eliminarea mărită a clorizilor. Creşte moderat conținutul fosfaților acizi în urină.

Manifestările acidozei. O manifestare a acidozei severe este afectarea SNC cu apariția vertijelor, somnolenței (inițial), mai apoi a stării de sopor şi comă acidotică. Starea de comă apare la un pH mai mic de 7,2.

Dereglările respiratorii sunt mai exprimate în acidoza negazoasă; este caracteristică creşterea frecvenței respirației şi hiperventilația consecutivă, care contribuie la micşorarea pCO_2 în sânge. Pe fundalul acumulării ionilor de hidrogen tulburările respirației progresează până la apariția respirației de tipul Kussmaul. În acidoza gazoasă creşterea pCO_2 contribuie la spasmul bronşiolelor şi secreția abundentă a glandelor bronhiale.

Dereglările cardiovasculare în acidoza negazoasă se manifestă prin scăderea tonusului vaselor şi apariția discordanței dintre capacitatea crescută a patului vascular şi volumul relativ insuficient al sângelui circulant. Ca rezultat se micşorează returul venos spre inimă şi debitul cardiac, scade presiunea arterială sis-

temică. Totodată excesul de CO_2 dilată vasele encefalului, se intensifică producerea lichidului cefalorahidian, ceea ce poate conduce la creşterea tensiunii intracraniene.

În condiţiile acidozei scade afinitatea hemoglobinei faţă de oxigen, ceea ce diminuează asocierea oxigenului la hemoglobină în capilarele pulmonare, dar facilitează disocierea oxihemoglobinei în capilarele circuitului mare. Acidoza conduce la dereglări inevitabile în echilibrul hidro-salin. În acidoză se intensifică ieşirea ionilor de K^+ din celule (inclusiv din cardiomiocite) cu hiperkaliemie. Nivelul hiperkaliemiei poate servi ca test, care relevează «gradul biochimic» de afectare a ţesuturilor. Hiperkaliemia, de rând cu alţi factori, inhibă activitatea cardiacă, contribuie la dereglarea activităţii electrice a cordului, provoacă aritmii (extrasistole, fibrilaţie ventriculară), micşorează contractibilitatea miocardului. Acidoza scade sensibilitatea adrenoreceptorilor, ceea ce şi mai mult dereglează funcţia cordului şi diminuează tonusul vaselor sanguine.

Acumularea ionilor de Na^+ şi Cl^- în lichidul extracelular (în schimbul bicarbonaţilor) contribuie la creşterea presiunii osmotice în el, la dezvoltarea edemelor (hiperhidratare extrarcelulară) în asociaţie cu deshidratarea celulelor. Pierderea ionilor de Ca din oase conduce la decalcificare şi osteoporoză, iar hipercalciemia inhibă excitabilitatea neuro-musculară.

22.2. Alcalozele

Etiologia alcalozelor. Alcalozele pot fi provocate de următoarele procese:

1) eliminarea excesivă a CO_2 în dereglările respiraţiei externe manifestate prin hiperventilaţie (nevroze, boala alpină etc.), hiperventilaţia în respiraţia artificială – *alcaloză gazoasă;*

2) acumularea bazelor în sânge în legătură cu reabsorbţia intensă a lor în rinichi (de exemplu, în hiperaldosteronism), pier-

derea acizilor în vomă, ocluzie intestinală, hiperaciditate gastrică, terapie îndelungată cu diuretice (hipotiazidul etc.) – *alcaloză excretorie negazoasă;*

3) consumul produselor alimentare şi apei minerale alcaline, administrarea medicamentelor (bicarbonatul etc.) – *alcaloză exogenă.*

Patogenia alcalozelor. Mecanismul principal de dezvoltare a *alcalozei negazoase* constă în pierderea acizilor nevolatili de către organism sau administrarea excesivă a bazelor, care conduc la mărirea concentraţiei de HCO_3^- în plasmă (mărirea SB). Uneori alcaloza negazoasă se poate dezvolta la ingerarea îndelungată a apelor minerale alcaline, bicarbonatului de sodiu. În hipersecreţia glucocorticoizilor apariţia alcalozei e determinată de sărăcirea celulelor şi a plasmei în potasiu prin pierderea lui cu urina. Suma cationilor intracelulari în acest caz este menţinută prin pătrunderea în ele a ionilor de Na^+ şi H^+; corespunzător nivelul ionilor de H^+ în plasmă scade, pH-ul plasmei creşte.

Compensarea alcalozei negazoase are loc în special prin inhibiţia centrului respirator cu hipoventilaţie – eliminarea CO_2 se stopează şi acesta se acumulează în sânge. Drept rezultat creşte concentraţia de acid carbonic în plasmă, ceea ce conduce la normalizarea raportului $H_2CO_3/NaHCO_3$, care din nou se apropie de 1:20. Capacităţile acestui mecanism sunt limitate, deoarece foarte rapid în sânge creşte pCO_2 (hipercapnie), stimulând astfel centrul respirator şi intensificând ventilaţia pulmonară. În cazurile hipercapniei este important de a determina cauza creşterii pCO_2 – aceasta este o compensare pulmonară a alcalozei sau o creştere primară în legătură cu insuficienţa respiratorie.

Cel mai important mecanism de compensare al alcalozei negazoase este cel *renal.* Bicarbonatul pentru rinichi este substanţă cu prag, prin urmare în tubii renali se "reabsoarbe" doar o parte din cantitatea totală, care se filtrează în glomerul. Excesul de

HCO_3^- filtrat poate fi reabsorbit doar în caz de creştere semnificativă a pCO_2 sanguin. Astfel, în alcaloza negazoasă o cantitate excesivă de HCO_3^- sub formă de $NaHCO_3$ se elimină cu urina.

Sistemul tampon proteic în condiţii de alcaloză elimină ionii de H^+ în plasmă, în schimb fixează cationi de Na^+ din ea. O parte din cantitatea excesivă a ionilor de HCO_3^- trece în eritrocite în schimbul ionilor de Cl^-.

Mecanismul patogenetic de bază al *alcalozei gazoase* constă în predominarea eliminării de H_2CO_3 asupra producerii ei. În acest caz pCO_2 în sânge se micşorează (mai puţin de 25 mm Hg), SB e micşorat, BE e normal sau negativ. Cel mai important mecanism de compensare este micşorarea excitabilităţii centrului respirator şi ca rezultat bradipneea şi acumularea de CO_2 în organism. În deficitul de H_2CO_3 din eritrocite în plasmă trec ionii de Cl, care substituie ionii de Na din bicarbonat. În consecinţă concentraţia plasmatică a H_2CO_3 se măreşte, iar cantitatea de bicarbonat se micşorează.

În compensarea alcalozei gazoase o mare importanţă au şi rinichii: la micşorarea pCO_2 în sânge ca rezultat al hiperventilaţiei se micşorează secreţia ionilor de H^+ şi reabsorbţia bicarbonatului în rinichi – respectiv în sânge se măreşte cantitatea cationilor H^+ şi se micşorează cea a anionilor HCO_3^-. Excreţia bicarbonatului cu urina este asociată cu eliminarea cationilor de Na^+.

Sistemul tampon proteic de asemenea participă în compensarea alcalozei gazoase. În astfel de condiţii proteinele disociază, eliberând în plasmă ionii de H^+ şi concomitent fixează ionii de Na^+, fapt ce micşorează şi mai mult concentraţia lor în plasmă – se instalează hiponatriemia. Suplimentar, plasma se îmbogăţeşte cu ionii de H^+ şi Na^+ din celulele tisulare, în schimb ionii de K^+ intră în celule, conducând la dezvoltarea hipokaliemiei. Din celule în plasmă ies ionii de Cl (hipercloremia). Restituirea ioni-

lor de H^+ în sânge are loc şi din contul ieşirii lor din oase în schimbul ionilor de Ca^{2+}, care se depozitează în oase.

Alcalozele se exprimă prin dereglări funcţionale ale organelor şi sistemelor, prin hipocapnie şi tulburări ale metabolismului hidrosalin. În alcaloză se micşorează excitabilitatea centrului respirator, scade volumul sistolic, debitul cardiac şi presiunea arterială sistemică, poate surveni chiar colapsul. Din cauza pierderii ionilor de Na prin rinichi scade presiunea osmotică a lichidului extracelular, are loc deshidratarea. În cazul pierderii cationilor de K se dereglează funcţia cordului; în hipokaliemie pronunţată pot apărea extrasistole atriale şi ventriculare ca rezultat al instalării focarelor ectopice de activitate electrică.

Alcalozele conduc la depozitarea ionilor de Ca în oase în schimbul eliberării ionilor de H, ceea ce micşorează conţinutul ionilor de Ca în sânge cu creşterea consecutivă a excitabilităţii neuro-musculare, la convulsii (tetanie).

23. Dizoxiile generale

23.1. Hipoxia generală
23.2. Hiperoxia generală

Pentru funcţionarea adecvată a organelor şi sistemelor organismul uman necesită oxigen, care este extras din aerul atmosferic şi transportat spre celule. La nivelul celular rolul esenţial al oxigenului este determinat de participarea acestuia în reacţiile de oxido-reducere în lanţul respirator, în urma cărora energia este extrasă din principiile nutritive şi stocată sub forma de macroergi fosfaţi: adenozintrifosfat (ATP), guanozintrifosfat (GTP), creatinfosfat. Ulterior, energia macroergilor fosfaţi este folosită în multiple procese din organism: generarea şi propagarea impulsurilor nervoase, regenerarea şi creşterea celulară, contracţia musculară, termogeneza, reacţiile biochimice anabolice, transportul activ al substanţelor prin membranele celulare ş.a.

Aerul atmosferic constituie un amestec gazos din cca 21% oxigen, 78% azot şi 0,03% dioxid de carbon, iar restul – vapori de apă şi alte gaze (argon, heliu). Presiunea totală a acestui amestec la nivelul mării (altitudinea 0) este de 760 mm Hg. Fiecare gaz exercită presiune în proporţie directă cu concentraţia sa din amestec: astfel presiunea parţială în atmosferă a azotului constituie cca 600 mm Hg, iar cea a oxigenului – cca 160 mm Hg .

lor de H^+ în sânge are loc şi din contul ieşirii lor din oase în schimbul ionilor de Ca^{2+}, care se depozitează în oase.

Alcalozele se exprimă prin dereglări funcţionale ale organelor şi sistemelor, prin hipocapnie şi tulburări ale metabolismului hidrosalin. În alcaloză se micşorează excitabilitatea centrului respirator, scade volumul sistolic, debitul cardiac şi presiunea arterială sistemică, poate surveni chiar colapsul. Din cauza pierderii ionilor de Na prin rinichi scade presiunea osmotică a lichidului extracelular, are loc deshidratarea. În cazul pierderii cationilor de K se dereglează funcţia cordului; în hipokaliemie pronunţată pot apărea extrasistole atriale şi ventriculare ca rezultat al instalării focarelor ectopice de activitate electrică.

Alcalozele conduc la depozitarea ionilor de Ca în oase în schimbul eliberării ionilor de H, ceea ce micşorează conţinutul ionilor de Ca în sânge cu creşterea consecutivă a excitabilităţii neuro-musculare, la convulsii (tetanie).

23. Dizoxiile generale

23.1. Hipoxia generală
23.2. Hiperoxia generală

Pentru funcţionarea adecvată a organelor şi sistemelor organismul uman necesită oxigen, care este extras din aerul atmosferic şi transportat spre celule. La nivelul celular rolul esenţial al oxigenului este determinat de participarea acestuia în reacţiile de oxido-reducere în lanţul respirator, în urma cărora energia este extrasă din principiile nutritive şi stocată sub forma de macroergi fosfaţi: adenozintrifosfat (ATP), guanozintrifosfat (GTP), creatinfosfat. Ulterior, energia macroergilor fosfaţi este folosită în multiple procese din organism: generarea şi propagarea impulsurilor nervoase, regenerarea şi creşterea celulară, contracţia musculară, termogeneza, reacţiile biochimice anabolice, transportul activ al substanţelor prin membranele celulare ş.a.

Aerul atmosferic constituie un amestec gazos din cca 21% oxigen, 78% azot şi 0,03% dioxid de carbon, iar restul – vapori de apă şi alte gaze (argon, heliu). Presiunea totală a acestui amestec la nivelul mării (altitudinea 0) este de 760 mm Hg. Fiecare gaz exercită presiune în proporţie directă cu concentraţia sa din amestec: astfel presiunea parţială în atmosferă a azotului constituie cca 600 mm Hg, iar cea a oxigenului – cca 160 mm Hg .

Cantitatea de oxigen transportată de sânge spre țesuturi depinde de: a) capacitatea oxigenică a sângelui; b) afinitatea hemoglobinei față de oxigen; c) viteza lineară a circulației sângelui; d) debitul sanguin – viteza volumetrică, perfuzia țesuturilor.

Capacitatea oxigenică a sângelui reprezintă cantitatea maximă de oxigen care poate fi legată de 100 ml sânge. Cvazitotalitatea oxigenului din sânge este transportată de către hemoglobină. Fiecare gram de hemoglobină poate asocia maxim 1,34 ml de oxigen, iar 100 ml de sânge cu concentrația hemoglobinei egală cu 140–160 g/l – până la 19–21 ml de oxigen. În afară de aceasta, o cantitate de oxigen în sânge se află și în stare dizolvată fizic, această parte constituind doar 0,3 ml O_2 la 100 ml sânge. Calculată în baza acestor indici capacitatea oxigenică a sângelui este egală cu 19,3–21,3 mlO_2/100 ml sânge. Prin urmare, volumul total de sânge circulant are o capacitate totală oxigenică egală cu cca 1000 ml de oxigen. Capacitatea oxigenică a sângelui depinde de gradul de saturație cu oxigen a hemoglobinei și de solubilitatea oxigenului în sânge, iar ambii indici depind de presiunea parțială a oxigenului în aerul alveolar.

La nivelul capilarelor pulmonare, unde presiunea parțială a O_2 este ridicată, oxigenul se combină cu hemoglobina, iar la nivelul capilarelor tisulare, unde presiunea oxigenului este joasă, oxigenul este eliberat de către Hb. Această reacție se află la baza transportului celei mai importante cantități de oxigen de la plămâni la țesuturi.

Reprezentarea grafică a saturației procentuale a hemoglobinei în funcție de presiunea parțială a oxigenului (curba de disociere a oxihemoglobinei) demonstrează că în sângele arterial, unde pO_2 este de 95 mm Hg, 97% de hemoglobină este asociată cu oxigenul în formă de oxihemoglobină, iar în sângele venos, unde pO_2 este de 40 mm Hg, saturația cu oxigen a hemoglobinei este de numai 78%.

Afinitatea hemoglobinei față de oxigen este în funcție de pH, pCO_2, concentrația de ATP și 2,3 difosfoglicerat în eritrocite, temperatiură. Astfel, afinitatea hemoglobinei față de oxigen scade și respectiv viteza de disociere a oxihemoglobinei crește în cadrul acidozei, creșterii temperaturii corporale (febră, hipertermie), creșterii conținutului de dioxid de carbon. În acest caz curba de disociere a oxihemoglobinei *deviază spre dreapta,* ceea ce înseamnă că oxihemoglobina disociază la concentrații mai mari de oxigen în sânge.

În cazul creșterii afinității hemoglobinei față de oxigen și respectiv micșorării vitezei de disociere a oxihemoglobinei, curba *deviază spre stânga,* ceea ce înseamnă că oxigenarea hemoglobinei are loc și la presiuni parțiale joase în alveole, iar procesul de disociere a oxihemoglobinei la nivelul capilarelor tisulare are loc cu viteză mai lentă. Atare situație se creează în cadrul hipotermiei, hipocapniei, intoxicației cu monoxid de carbon, conținutului sporit de hemoglobină fetală (HbF) în eritrocite la nounăscuții prematuri.

Transportul dioxidului de carbon. Presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial constituie 40 mm Hg, iar în sângele venos 47 mm Hg. Cantitatea de CO_2 transportată de către sângele arterial constituie 50 ml/100 ml sânge, iar sângele venos transportă un volum de 55 ml CO_2/100 ml sânge. Din acest volum transportat de sângele venos, aproximativ 10% de dioxid de carbon este dizolvat în plasmă, 10% este transportat în

formă de carbhemoglobină, restul 80% se transportă în componenţa moleculelor de bicarbonat de sodiu şi potasiu. Presiunea parţială a dioxidului de carbon în sânge este funcţie directă a ventilaţiei pulmonare. Devierile presiunii parţiale a dioxidului de carbon în sânge influenţează microcirculaţia cerebrală. Astfel, în cadrul hipercapniei vasele cerebrale se dilată, respectiv creşte afluxul sanguin şi tensiunea intracraniană, ceea ce se manifestă prin cefalee şi vertij. În hipocapnie, afluxul sanguin în vasele cerebrale se micşorează, manifestându-se clinic prin somnolenţă.

23.1. Hipoxia generală

Hipoxia este un proces patologic tipic integral, caracterizat prin micşorarea conţinutului de oxigen în celule, ca rezultat al dezechilibrului dintre procesele de aprovizionare şi utilizare a acestuia. Conţinutul de O_2 în celule este rezultanta raportului a doi factori: a) aportul de O_2 spre celule într-o unitate de timp; b) consumul de oxigen, care depinde de intensitatea metabolismului aerob celular. Din aceasta urmează că hipoxia se poate instala atât în urma tulburării procesului de aprovizionare a celulelor cu O_2 (hipoxie absolută), cât şi în urma creşterii vitezei de utilizare a oxigenului de către celule (hipoxia relativă).

Hipoxia este unul din procesele patologice fundamentale şi un component patogenetic de bază în multiplele afecţiuni ale SNC şi endocrin, sistemelor respirator, cardiovascular, sanguin. Hipoxia în cele mai frecvente cazuri se dezvoltă secundar, însă instalarea ei agravează decurgerea patologiei primare (de ex: insuficienţa cardiacă ⇒ scăderea volumului sistolic ⇒ scăderea debitului cardiac ⇒ scăderea presiunii arteriale ⇒ tulburări microcirculatorii ⇒ **hipoxia** ⇒ diminuarea energogenezei ⇒ micşorarea energogenezei ⇒ scăderea funcţiei contractile a miocardului).

Clasificarea hipoxiei. După etiologie şi mecanismele de dezvoltare:

1. *Hipoxia exogenă (hipoxia hipoxică, atmosferică)* – provocată de micşorarea conţinutului de oxigen în aerul atmosferic şi în funcţie de presiunea atmosferică se divide în:

a) normobarică;

b) hipobarică.

2. *Hipoxia respiratorie* – rezultatul afecţiunilor aparatului respirator şi al transportului convecţional şi difuzional al oxigenului:

a) hipoventilatorie (tip restrictiv, obstructiv);

b) hipodifuzională;

c) prin dereglarea corelaţiei difuzie-perfuzie.

3. Hipoxia circulatorie – rezultatul insuficienţei aportului convecţional al oxigenului pe cale hemocirculatorie:

a) cardiogenă;

b) hipovolemică;

c) hipermetabolică.

4. Hipoxia hemică – rezultatul afecţiunilor sistemului sanguin:

a) anemică;

b) hemoglobinotoxică.

5. Hipoxia periferică – rezultatul dereglării transportului difuzional al oxigenului în ţesuturi:

a) interstiţială;

b) intracelulară.

6. Hipoxia histotoxică – rezultatul dereglării proceselor de utilizare intracelulară a oxigenului.

7. Hipoxia mixtă.

După localizare hipoxia se clasifică în locală şi generalizată, iar după debut – în acută şi cronică.

Hipoxia exogenă se dezvoltă în urma micşorării conţinutului de oxigen în aerul inspirat. Se deosebesc două tipuri de hipoxie exogenă:

a) hipoxia normobarică – apare la scăderea conţinutului de O_2 în aerul inspirat pe fundalul presiunii atmosferice normale. Astfel de stare se poate observa în cazul, când omul se află timp îndelungat în încăperi insuficient ventilate, mine de cărbune, fântâni. Micşorarea conţinutului de oxigen în aerul inspirat conduce la micşorarea gradului de saturaţie a hemoglobinei cu O_2 şi ca consecinţă se dezvoltă hipoxemia şi consecutiv hipoxia;

b) hipoxia hipobarică – se dezvoltă în cadrul micşorării presiunii atmosferice totale. Această stare în cele mai dese cazuri se întâlneşte la altitudini (în munţi). Factorul patogenetic de bază în dezvoltarea acestui tip de hipoxie este hipoxemia alături de hipocapnie şi alcaloză respiratorie ca rezultat al hiperventilaţiei şi eliminării excedentare a dioxidului de carbon. În condiţii normobarice micşorarea presiunii parţiale a CO_2 în sânge cu 4–5 mm Hg conduce la reducerea ventilaţiei pulmonare, însă în cadrul hipobariei, concomitent cu acţiunea stimulatoare asupra centrului respirator al hipoxemiei, creşte şi sensibilitatea centrului respirator faţă de CO_2, din care cauză hiperventilaţia pulmonară se menţine chiar şi la valori mici ale concentraţiei CO_2 în sânge. Hipocapnia şi respectiv creşterea pH sanguin (alcaloza respiratorie) măresc afinitatea hemoglobinei faţă de oxigen, ceea ce pe de o parte contribuie la saturaţia hemoglobinei cu oxigen în capilarele pulmonare, iar pe de altă parte devierea curbei de disociere a hemoglobinei spre stânga reduce viteza de cedare a oxigenului de către oxihemoglobină la nivelul ţesuturilor circulaţiei mari.

Hipoxia respiratorie se dezvoltă ca rezultat al tulburării respiraţiei externe (proceselor de ventilaţie pulmonară, difuzie alveolo-capilară) şi a modificării corelaţiei difuzie-perfuzie). Hipoventilaţia pulmonară apare în cazul afecţiunii centrului respirator din bulbul rahidian şi în tulburările ventilaţiei de tip restrictiv sau obstructiv.

Tulburările ventilatorii de tip restrictiv sunt consecinţă a micşorării elasticităţii pleuropulmonare (emfizem pulmonar, fibroze pleuropulmonare, silicoza, tuberculoza pulmonară şi pneumectomii), pleurezii, pneumotorax, în afecţiunile congenitale sau dobândite ale cutiei toracice (chifoscolioze, toracoplastii, fracturi costale) şi în afecţiunile neuromusculare (poliomielită, miastenie, hipokaliemie). Afecţiunile neuromusculare sunt determinate de procesele degenerative la nivelul motoneuronilor spinali în poliomielită, botulism şi tetanos. Drept consecinţă a acestor infecţii scade extensibilitatea (compleanţa) cutiei toracice în timpul inspiraţiei. Micşorarea extensibilităţii cutiei toracice se poate întâlni şi la oamenii obezi, la care hipoventilaţia conduce la hipoxemie.

Tulburările ventilatorii de tip obstructiv se instalează în urma creşterii rezistenţei căilor aeroconductoare pentru torentul de aer. Acest tip de tulburări ventilatorii se instalează în cadrul astmului bronşic, bronşitelor cronice, comprimării căilor respiratorii de nodulii limfatici măriţi în volum sau de o tumoare. Una din cauzele cele mai frecvente ale obstrucţiei este astmul bronşic, care se caracterizează prin crize de dispnee expiratorie paroxistice. Obstrucţia bronşiolară şi obstacolul în calea circulaţiei aerului în astmul bronşic se realizează prin trei mecanisme de bază: spasm bronşiolar, edem al mucoasei şi hipersecreţie de mucus.

Tulburările ventilatorii de tip central se pot dezvolta ca rezultat al influenţelor toxice asupra centrului respirator în cadrul

comei diabetice sau hepatice. Centrul respirator poate fi afectat şi în cadrul encefalitelor, tumorilor cerebrale, ischemiilor şi hemoragiilor cerebrale.

Tulburările de difuziune de asemenea prezintă o cauză frecventă a hipoxiei respiratorii. Difuziunea reprezintă schimbul de gaze prin membrana alveolo-capilară, oxigenul fiind vehiculat din alveole în sânge, unde este preluat de hemoglobină şi transportat la ţesuturi, în timp ce CO_2 urmează aceeaşi cale în sens opus – din sânge în alveole. Viteza şi volumul difuziei sunt direct proporţionale cu coeficientul de difuzie specific pentru fiecare gaz, gradientul de concentraţie a gazelor pe ambele părţi ale membranei difuzionale şi de suprafaţa totală de difuzie şi invers proporţională cu lungimea pistei difuzionale (grosimea septului alveolo-capilar). Cauze ale tulburării difuziunii pot servi procesele însoţite de îngroşarea peretelui alveolar (fibrozele pulmonare, pneumoniile interstiţiale, bolile de colagen, sarcoidoza) şi procesele cu reducerea suprafeţei difuzionale (pneumectomiile, procese alveolare distructive).

Dereglările corelaţiei difuzie-perfuzie în ambele sensuri conduc la hipoxie. În normă raportul dintre minut-volumul ventilaţiei alveolare şi volumul de sânge care trece prin capilarele pulmonare (debitul cardiac) într-o unitate de timp se înscrie în limitele 0,8–1,2. Micşorarea acestui coeficient se determină în hipoventilaţia pulmonară, iar creşterea coeficientului are loc în cadrul micşorării circulaţiei pulmonare sau în şuntul arteriovenos (şuntul dreapta-stânga), când are loc trecerea unui volum mare de sânge neoxigenat din inima dreaptă direct în circulaţia mare (defecte cardiace congenitale cu şunt dreapta-stânga, anevrisme arterio-venoase intrapulmonare).

În cadrul hipoxiei respiratorii conţinutul de oxigen se micşorează atât în sângele arterial, cât şi în cel venos (mărirea diferenţei arterio-venoase a oxigenului ca indice al extragerii oxi-

genului din sângele arterial), iar hipoxemia este însoțită de hipercapnie.

Hipoxia circulatorie este rezultatul tulburării hemocirculației din cauza dereglărilor funcțiilor aparatului circulator și hipovolemiei. Acest tip de hipoxie se caracterizează prin micșorarea conținutului de oxigen în sângele venos alături de conținutul normal de oxigen în sângele arterial.

Hipoxia circulatorie cardiogenă se dezvoltă drept consecință a diminuării funcției de pompă a cordului consecutiv alterării cardiomiocitelor, aritmiilor, tamponadelor cardiace și a creșterii rezistenței vasculare periferice.

Hipoxia circulatorie hipovolemică se instalează ca rezultat al micșorării volumului de sânge circulant în hemoragii sau plasmoragii masive.

Hipoxia circulatorie hipermetabolică (relativă) apare ca rezultat al dezechilibrului dintre necesitățile crescute ale organelor și țesuturilor în O_2 și aprovizionarea relativ insuficientă cu O_2 în cadrul efortului fizic, tireotoxicozei și hipertermiei. Debitul cardiac în acest tip de hipoxie poate fi mărit, însă nu în aceeași proporție ca și necesitățile crescute în oxigen ale organismului. În plus, la efort fizic se mărește viteza lineară a sângelui și respectiv scade timpul contactului sângelui cu aerul alveolar, ceea ce micșorează gradul de saturație a hemoglobinei cu oxigen în capilarele pulmonare.

Hipoxia hemică se caracterizează prin micșorarea capacității oxigenice a sângelui și consecutiv a conținutului de O_2 în sângele arterial. Acest tip de hipoxie se instalează ca urmare a modificărilor cantitative și calitative ale hemoglobinei.

Hipoxia hemică anemică se dezvoltă ca rezultat al micșorării conținutului de eritrocite și hemoglobină în sânge drept consecință a inhibiției eritropoiezei, pierderilor de sânge și intensificării proceselor de hemoliză.

Hipoxia hemică hemoglobinotoxică apare în urma formării compuşilor patologici ai hemoglobinei: carboxihemoglobina şi methemoglobina. *Carboxihemoglobina* reprezintă compusul hemoglobinei cu monoxidul de carbon (CO). Din cauza afinităţii mari a hemoglobinei pentru monoxidul de carbon acest complex nu disociază şi hemoglobina nu poate asocia şi transporta oxigenul. *Methemoglobina* se formează din hemoglobina cu fier bivalent în urma oxidării fierului până la fier trivalent la acţiunea benzenului, amidopirinei, sulfamidelor şi fenacetinei. Methemoglobina, spre deosebire de hemoglobina normală, nu asociază oxigenul, ceea ce conduce la hipoxemie şi consecutiv la hipoxie. În unele cazuri, hipoxia hemică se poate instala şi ca rezultat al creşterii afinităţii hemoglobinei faţă de oxigen. Astfel de stări pot surveni după transfuzii de sânge conservat, în policitemii, hipotireoză, afecţiuni hepatice, pancreonecroză şi se caracterizează prin concentraţia suficientă a oxihemoglobinei în sânge şi prin incapacitatea acesteia de a disocia şi ceda oxigenul ţesuturilor.

Hipoxia periferică se caracterizează prin dereglarea procesului de transport al oxigenului din capilarele circuitului mare în interstiţiu şi mai departe în celule. Ea se caracterizează prin conţinut normal de oxigen în sângele arterial şi prin creşterea conţinutului de O_2 în sângele venos (micşorarea diferenţei arterio-venoase de oxigen).

Hipoxia interstiţială apare ca rezultat al tulburării transportului oxigenului din capilar prin interstiţiu spre celulă. În cele mai dese cazuri hipoxia interstiţială este determinată de procese patologice locale, în urma cărora se micşorează permeabilitatea membranelor capilare şi citoplasmatice pentru oxigen, în edeme, hemoragii în organe, limfostază.

Hipoxia intracelulară se dezvoltă ca urmare a tulburării transportului de O_2 prin citoplasmă spre organitele celulare, de exemplu, în sectorul dintre membrana citoplasmatică şi mem-

brana mitocondrială, ca rezultat al edemului celular ori ca rezultat al măririi celulelor în volum.

Hipoxia histotoxică se caracterizează prin incapacitatea celulelor de a utiliza oxigenul ca rezultat al dereglării procesului de transport de electroni la nivelul enzimelor lanțului respirator. Cauzele acestui tip de hipoxie sunt:

a) inactivarea citocromoxidazei sub acțiunea cianurilor, a dehidrazelor celulare sub acțiunea eterului, uretanului, alcoolului, barbituricelor;

b) tulburarea sintezei enzimelor lanțului respirator în carența vitaminelor B_1, B_2, PP;

c) decuplarea proceselor de oxidare şi fosforilare în intoxicații cu nitrați, cu toxine microbiene, la hipersecreția de hormoni tiroidieni ş.a.;

d) alterarea mitocondriilor la acțiunea radiației ionizante, a produşilor peroxidării lipidelor, metaboliților toxici în uremie, caşexie, infecții grave.

Hipoxia histotoxică se dezvoltă şi in cadrul intoxicațiilor cu endotoxine microbiene.

În hipoxia tisulară determinată de decuplarea proceselor de oxidare şi fosforilare oxigenul este utilizat intens, însă o mare cantitate de enegrie produsă este eliminată sub formă de căldură, iar cantitatea mică de energie acumulată în formă de compuşi macroergici nu asigură necesitățile celulei.

Hipoxia histotoxică se caracterizează atât prin oxigenarea normală a sângelui arterial, cât şi prin arterializarea sângelui venos (micşorarea diferenței arterio-venoase de oxigen) din cauza neutilizării oxigenului de către țesuturi. Cianoza în acest tip de hipoxie nu apare.

În cele mai frecvente cazuri hipoxia prezintă o combinare a două sau mai multe tipuri – *hipoxia mixtă* – cu predominarea unui anumit tip.

Hipoxia poate fi acută, atunci când se dezvoltă timp de câteva minute, şi cronică, care se menţine timp de câteva săptămâni, luni, ani. *Hipoxia acută* apare în cadrul asfixiei, în hemoragii masive, intoxicaţii cu monoxid de carbon şi cianuri, în stările de şoc, colaps, în accese de astm cardiac. *Hipoxia cronică* se dezvoltă treptat în cadrul bolilor cronice ale aparatului respirator, sistemului cardiovascular, în anemii ş.a.

După localizare hipoxia poate fi locală şi generalizată.

Hipoxia locală se dezvoltă ca rezultat al tulburărilor circulatorii locale (ischemie, hiperemie venoasă, stază).

Hipoxia generală prezintă un proces patologic integral cu afecţiunea concomitentă a tuturor organelor, iar gradul de afecţiune depinde de rezistenţa acestora fată de insuficienţa de O_2. De exemplu, ţesutul osos îşi menţine viabilitatea în condiţiile întreruperii complete a aportului de O_2 timp de câteva ore; muşchii scheletici – aproximativ două ore, cordul – doar 20–40 minute. Cea mai mică rezistenţă la hipoxie o posedă creierul. În scoarţa cerebrală după 2–3 min de anoxie apar primele semne de alterare, iar peste 6–8 min apar leziuni celulare ireversibile.

Reacţii compensatorii. Instalarea hipoxiei induce declanşarea unui complex de reacţii adaptiv-compensatorii, care vizează restabilirea aprovizionării adecvate a ţesuturilor cu oxigen. Aceste reacţii în multe cazuri preîntâmpină dezvoltarea unei hipoxii pronunţate şi a leziunilor celulare. Toate reacţiile compensatorii în hipoxie se împart în urgente şi tardive (durabile).

Reacţii compensatorii urgente în hipoxia acută sunt reacţiile cardiovasculare, respiratorii, metabolice.

Din reacţiile cardiovasculare face parte mărirea debitului cardiac pe seama tahicardiei şi creşterii volumului sistolic, sporirea returului venos spre inimă, creşterea presiunii arteriale şi a vitezei circulaţiei sângelui, micşorarea timpului de circulaţie a sângelui în ambele circulaţii. Aceste reacţii contribuie la ameli-

orarea arterializării sângelui în circulația pulmonară şi aprovizionării cu sânge a organelor circulației mari. În cadrul hipoxiei pronunțate are loc centralizarea circulației sanguine şi redistribuirea sângelui în favoarea organelor de importanță vitală prin dilatarea vaselor creierului, cordului şi a circulației pulmonare cu mărirea debitului sanguin în aceste organe. Concomitent vasele pielii, țesutului adipos, muşchilor scheletici şi ale organelor splanhnice se constrâng, reducând debitul sanguin în aceste organe. O altă semnificație a acestor reacții vasculare este mobilizarea sângelui depozitat în splină şi ficat, vasele mezenteriale, ceea ce conduce la creşterea volumului sângelui circulant. Acțiune vasodilatatoare posedă micşorarea concentrației de oxigen, mărirea concentrației metaboliților – produşilor degradării ATP-ului (ADP, AMP, fosfatul anorganic), CO_2, ionii de hidrogen, acidul lactic. În condiții de acidoză scade sensibilitatea alfa-adrenoreceptorilor la influențele catecolaminelor, ceea ce de asemenea contribuie la dilatarea vaselor.

Reacții compensatorii respiratorii urgente sunt hiperventilația pulmonară (respirația accelerată şi profundă) cu includerea în actul respirator a alveolelor anterior nefuncționale. De asemenea se ameliorează şi circulația pulmonară. Astfel o dată cu creşterea ventilației alveolare creşte şi perfuzia plămânilor, ceea ce menține constant raportul ventilație/perfuzie, condiție importantă pentru arterializarea optimă a sângelui venos parvenit în plămâni. De rând cu aceasta hipocapnia în sângele circulației pulmonare provocată de hiperventilație sporeşte afinitatea hemoglobinei față de oxigen, ceea ce reduce timpul necesar pentru arterializarea sângelui – moment important în condițiile sporirii vitezei lineare de circulație şi micşorării timpului pasajului eritrocitelor prin capilarele pulmonare.

După 2 zile de hipoxie acută în eritrocite creşte cantitatea de 2–3 glicerofosfat şi ATP, ceea ce contribuie la disocierea mai

uşoară a oxihemoglobinei şi cedarea oxigenului ţesuturilor circulaţiei mari.

În condiţiile "foamei" de oxigen în ţesuturi se activează glicoliza, pe contul căreia pot fi satisfăcute un anumit timp necesităţile energetice ale celulelor. Concomitent, însă, în celule se acumulează acid lactic, acidoza contribuind la creşterea vitezei de disociere a oxihemoglobinei şi la cedarea completă a oxigenului în ţesuturi.

Mecanismele declanşării reacţiilor compensatorii urgente în hipoxie sunt diverse. Reacţiile sistemului respirator şi cardiovascular sunt determinate de mecanisme reflexe prin excitarea centrului respirator şi a hemoreceptorilor arcului aortei şi zonei carotidiene de către presiunea parţială crescută a CO_2 în sânge, excesul de ioni de hidrogen şi de presiunea parţială scăzută a oxigenului. Tahicardia este determinată atât de acţiunea directă a hipoxiei asupra sistemului conductor al inimii, cât şi de creşterea volumului sângelui circulant, amplificarea forţei de aspiraţie a cutiei toracice, sporirea returului venos spre inimă. Aceste fenomene conduc la supraumplerea atriilor cu sânge şi la declanşarea reflexului de pe receptorii acestor compartimente.

Mecanismele compensatorii de lungă durată se includ în hipoxia cronică (boli ale sistemului cardiovascular, respirator, tumori, reşedinţa în localităţile montane). În aceste condiţii se intensifică secreţia eritropoietinei de către celulele aparatului juxtaglomerular al rinichilor, ceea ce stimulează eritropoieza cu creşterea concentraţiei de eritrocite şi cantităţii de hemoglobină în sânge şi în final măreşte capacitatea oxigenică a sângelui. Suprafaţă difuzională a plămânilor creşte, se hipertrofiază musculatura respiratorie şi cardiomiocitele. În celule creşte numărul de mitocondrii şi activitatea enzimelor lanţului respirator. În condiţiile hipoxiei cronice în organele de importanţă vitală (de ex.,

creierul) creşte atât capacitatea arterelor şi capilarelor cerebrale, cât şi vascularizarea ţesuturilor în urma angiogenezei.

În hipoxia cronică apar modificări structural-funcţionale ale ţesuturilor de ordin compensator şi reparativ. S-a stabilit că deficitul de macroergi fosfaţi condiţionat de hipoxie contribuie la intensificarea sintezei acizilor nucleici şi a proteinelor. Se intensifică procesele plastice ce stau la baza hipertrofiei cardiomiocitelor şi muşchilor respiratori. Totodată funcţionarea sistemului respirator şi cardiovascular devine mai economă o dată cu creşterea activităţii sistemului energogenetic al celulei (creşterea numărului de mitocondrii, activarea enzimelor lanţului respirator).

În cadrul hipoxiei cronice scade producerea hormonilor tireotrop şi tiroidieni, ceea ce conduce la scăderea intensităţii metabolismului bazal cu micşorarea necesităţilor celulelor în oxigen. S-a stabilit că hipoxia induce activarea enzimelor sistemului antioxidant (a superoxiddismutazei, a catalazei ş.a.) pentru neutralizarea produşilor peroxidării lipidelor, care pot altera celula.

În diferite tipuri de hipoxie complexele de mecanisme compensatorii diferă – de exemplu, hipoxia hipoxică induce creşterea minut-volumului cordului, iar în hipoxia circulatorie, cauzată de scăderea capacităţii contractile a cordului, realizarea acestui mecanism compensator devine imposibilă. La fel în hipoxia respiratorie este diminuată capacitatea reacţiilor compensatorii ale aparatului respirator, în hipoxia provocată de unele anemii (de ex., anemiile aregenerative) lipseşte reacţia la eritropoietine, iar în hipoxia circulatorie devin incompetente reacţiile vasculare.

Hipoxia este un puternic factor stresant, care stimulează sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale cu hipersecreţia glucocorticoizilor, care activează enzimele lanţului respirator şi stabilizează membranele lizozomale, împiedicând eliminarea hidrolazelor lizozomale şi autoliza celulei.

Acţiunea patogenă a hipoxiei. În hipoxii pronunţate mecanismele adaptiv-compensatorii devin insuficiente, astfel dezvoltându-se hipoxia decompensată, caracterizată prin tulburări biochimice, funcţionale şi structurale. Rezultatul final al acestor dereglări sunt leziunile celulare în organele supuse hipoxiei. Aceste leziuni celulare sunt de origine hipoxică, hiponutriţională, hipoenergetică, acidotică. Leziunile celulare în hipoxie reprezintă procese patologice tipice celulare cu anumite particularităţi în diferite organe.

La baza tuturor leziunilor hipoxice celulare stă insuficienţa de macroergi fosfaţi, fapt ce limitează capacitatea celulelor de a-şi menţine homeostazia celulară. Glicoliza compensează nesemnificativ procesele oxidative, acest lucru fiind important doar pentru celulele creierului şi cordului. Mecanismul leziunilor celulare în condiţiile deficitului de macroergi constă în tulburarea transportului selectiv al ionilor prin membrana celulară, proces energodependent. Ca rezultat intracelular se acumulează ionii de Na, iar extracelular ionii de potasiu, ceea ce conduce la scăderea potenţialului membranar şi la tulburarea excitabilităţii celulelor nervoase şi musculare. Împreună cu ionii de Na în celule pătrunde un exces de apă, contribuind la tumefierea celulelor şi citoliza osmotică. Intracelular se mai acumulează şi ionii de Ca, care activează fosfolipaza A_2 a mitocondriilor, degradând complexele fosfolipidice membranare, tulburând şi mai profund funcţia pompelor ionice şi funcţiile mitocondriilor. ATP-azele activate scindează compuşii macroergici, agravând penuria energetică, iar activarea endonucleazelor demarează apoptoza.

Stres-sindromul declanşat în hipoxia acută, pe lângă efectele pozitive determinate de hipersecreţia de glucocorticoizi, induce şi efecte nedorite cum ar fi catabolismul proteinelor, bilanţul azotat negativ, mobilizarea rezervelor lipidice ale organismului.

Acţiune alterantă asupra celulelor au şi produşii peroxidării lipidelor, proces activizat în hipoxie. Acidoza şi produşii peroxidării lipidelor labilizează membranele lizozomale şi contribuie la eliminarea hidrolazelor, care autolizează celula.

Ca rezultat al tulburărilor metabolice, la nivel celular apar şi tulburări funcţionale, fapt ce se va manifesta prin simptome clinice respective în conformitate cu specificul organului.

Celulele creierului sunt foarte sensibile la hipoxie, 20% din cantitatea oxigenului necesar organismului sunt consumate de creier. În hipoxie creşte permeabilitatea capilarelor cerebrale, ceea ce are drept consecinţă dezvoltarea edemului cerebral. Întreruperea aprovizionării creierului cu O_2 timp de 2–3 min conduce la leziuni neuronale şi la apariţia focarelor de necroză la nivelul scoarţei cerebrale şi al cerebelului. În hipoxia cronică în creier apar distrofii celulare la nivel cortical şi subcortical, edem cerebral.

Miocardul se caracterizează printr-o rată scăzută de energogeneză pe contul proceselor glicolizei anaerobe, care poate aproviziona necesităţile energetice timp de numai câteva minute. Rezervele de glicogen din miocard se epuizează rapid. Deja peste 3–4 minute după întreruperea aprovizionării cardiomiocitelor cu oxigen inima pierde capacitatea contractilă aptă să întreţină circulaţia sanguină cerebrală. Glicoliza induce acumularea de acid lactic, dezvoltându-se acidoza metabolică, care conduce la scăderea activităţii enzimelor lanţului respirator şi a monoaminoxidazei. În miocard pe parcursul hipoxiei sunt desemnate distrofii lipidice.

În *rinichi* în cadrul hipoxiei se constată necrobioza şi necroza epiteliocitelor tubilor renali, ceea ce antrenează insuficienţă renală. *În ficat* de asemenea s-a constatat necroza hepatocitelor cu sclerozarea ulterioară a organului. Aceleaşi procese patologice celulare se depistează şi în alte organe parenchimatoase.

Manifestările clinice ale hipoxiei. Simptomatologia hipoxiei acute e determinată de dereglările funcțiilor organelor vitale. Dereglarea activității sistemului nervos central se exprimă prin cefalee, euforie, comportamentul devine neadecvat situației ş.a. Aceste simptome sunt determinate de tulburarea proceselor de inhibiție în scoarța cerebrală. Paralel diminuează controlul inhibitor al scoarței cerebrale asupra structurilor subcorticale. Apare greața, voma, tulburări de coordonare a mişcărilor, convulsii. Respirația devine periodică, scade activitatea cardiacă şi tonusul vascular.

La scăderea presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial până la 40–20 mm Hg se instalează *coma cerebrală*, cu pierderea funcțiilor scoarței cerebrale, a structurilor subcorticale şi centrilor bulbari. La o presiune parțială a oxigenului în sângele arterial mai joasă de 20 mm Hg survine moartea cerebrală şi moartea organismului.

23.2. Hiperoxia generală

Hiperoxia este creşterea presiunii oxigenului în țesuturi ca rezultat al aportului excesiv de oxigen spre celule sau al micşorării consumului acestuia.

În condiții obişnuite la nivelul mării presiunea parțială a oxigenului în atmosferă este de cca 160 mm Hg, însă în aerul alveolar, în sângele arterial şi în lichidul interstițial din regiunea proximală a capilarelor ea este de doar 100 mm Hg. Consecutiv extragerii şi consumului oxigenului de către celule presiunea oxigenului în sângele venos scade până la 40 mm Hg. S-a constatat că presiunea de 100 mm Hg este optimă pentru structurile biologice, iar creşterea oxigenării mediului este potențial nocivă prin formarea de specii reactive de oxigen şi peroxidarea substanțelor organismului cu inducerea leziunilor celulare. Importanța hiperoxiei pentru medicină constă în faptul că aceasta poate fi atât de origine tehnogenă (hiperbaria de adâncime), cât şi iatrogenă prin aplicarea hiperoxiei în scopuri terapeutice. Aceasta necesită cunoaşterea patogeniei acțiunii nocive a hiperoxiei asupra organismului uman, a mecanismelor intrinseci de protecție şi elaborarea principiilor de corecție a efectelor adverse ale oxigenului.

Etiologia hiperoxiei. Toți factorii, care conduc la hiperoxie, pot fi clasificați în funcție de mecanismul patogenetic în următoarele clase:

1. Factorii, care măresc aportul de oxigen spre celule:

a) creşterea presiunii parțiale a oxigenului în aerul inspirat asociată cu presiunea atmosferică normală, scăzută sau ridicată (respectiv hiperoxie normobarică, hipobarică şi hiperbarică);

b) sporirea transportului oxigenului spre țesuturi în condiții de presiune parțială normală a oxigenului în aerul inspirat (hiperventilație pulmonară, intensificarea hemodinamicii sistemice sau regionale).

2. Factorii, care reduc consumul de oxigen de către celule (dereglări enzimatice şi de substarat).

Patogenia hiperoxiei este diferită în funcție de mecanismul de acțiune a factorilor etiologici.

La creşterea presiunii parțiale a oxigenului în aerul inspirat survine *hiperoxia exogenă* caracterizată prin saturația completă a hemoglobinei cu oxigen la nivelul capilarelor pulmonare (concentrația de oxihemoglobină devine egală cu 100% în loc de cca 96% normal) şi în plus în sânge se dizolvă o cantitate suplimentară de oxigen proporțională cu gradul de creştere a presiunii oxigenului în alveole. Astfel, sângele arterial în condiții normobarice conține doar 0,3 ml de oxigen în 100 ml, în timp ce în condiții hiperbarice aceasta poate să ajungă la 2–6 ml O_2/100 ml.

Hiperoxia endogenă este o creştere a presiunii parțiale a oxigenului la nivelul celulei în condițiile conținutului normal de O_2 în aerul inspirat. Hiperoxia endogenă prin *hiperventilație* apare în condițiile intensificării ventilației alveolare (este posibilă şi în condițiile ventilației artificiale a plămânilor cu amestec de gaze cu conținut sporit de oxigen), ce conduce la creşterea pO_2 în aerul alveolar (care poate să se apropie de 160 mm Hg),

iar în sângele arterial are loc saturația hemoglobinei cu oxigen și dizolvarea suplimentară a oxigenului în plasma sanguină.

Hiperoxia *hiperdinamică* apare în cadrul intensificării hemodinamicii sistemice (creșterea debitului cardiac și a debitului sanguin în organe, aportul excesiv de oxigen, care depășește necesitățile reale). Se caracterizează prin saturația obișnuită a hemoglobinei sângelui arterial (cca 96%), prin cantitatea obișnuită de oxigen dizolvat în plasmă, însă din cauza sporirii vitezei lineare și volumetrice a sângelui crește concentrația de oxihemoglobină în sângele venos (arterializarea sângelui venos, micșorarea diferenței arterio-venoase de oxigen).

Hiperoxia *reactivă* se dezvoltă la intensificarea circulației sanguine regionale (hiperemia arterială) și este similară cu hiperoxia hiperdinamică, însă poartă un caracter local.

Hiperoxia *dismetabolică* este rezultatul tulburării utilizării oxigenului la un aport de oxigen adecvat. Se întâlnește la dereglarea activității sau sintezei enzimelor lanțului respirator în mitocondrii (hiperoxie histotoxică), în insuficiența substratului de oxidare în celule (hiperoxie de substrat).

Manifestările. Hiperoxia se manifestă prin reacții compensatorii, protective și procese patologice declanșate la diferite niveluri ale organismului.

Reacțiile *compensatorii* în hiperoxie constău în păstrarea presiunii normale de oxigen în celule în condițiile hiperoxiei la diferite niveluri de transport al oxigenului. De exemplu, hiperoxia conduce la spasmul vaselor cerebrale. Reacțiile protective contra hiperoxiei constau în mecanisme de anihilare a formelor reactive de oxigen generate în hiperoxie. Din mecanismele protective fac parte diferite enzime și substanțele antioxidante endogene și exogene – superoxiddismutaza, catalaza, peroxidazele, glutationreductaza, ceruloplasmina, alfa-tocoferolul, seleniții.

Hiperoxia este *compensată* atunci când creşterea presiunii parţiale a oxigenului la diferite niveluri de transport al acestuia nu conduce la creşterea conţinutului de O_2 în celule (există hiperoxemia, însă nu se dezvoltă hiperoxia celulară). Hiperoxia *subcompensată* reprezintă starea, când survine hiperoxia celulară, însă intensificarea activităţii sistemului antioxidant permite neutralizarea formelor reactive ale oxigenului, preîntâmpinând leziunile celulare. Hiperoxia *decompensată* survine la epuizarea sistemului antioxidant, radicalii liberi ai oxigenului nu sunt neutralizaţi şi are loc acumularea produşilor peroxidării lipidelor, proteinelor, nucleoproteidelor cu leziuni celulare.

În scopuri curative hiperoxia se aplică numai în condiţii de hiperoxibarie – inhalarea oxigenului sub presiuni terapeutice de 2, maximum de 3 atmosfere. În hiperoxibarie, de rând cu saturaţia completă a hemoglobinei cu oxigen, creşte şi cantitatea oxigenului dizolvat fizic în plasmă, ceea ce permite o îmbogăţire cu oxigen a ţesuturilor chiar şi în condiţiile, când viteza circulaţiei în capilare este mică (hiperemia venoasă, ischemia). Astfel, oxigenarea hiperbarică compensează orice tip de hipoxie (cu excepţia celei histotoxice), în special hipoxiile condiţionate de micşorarea sau inactivarea hemoglobinei (hipoxia hemică, anemică), pe contul creşterii ratei oxigenului dizolvat în plasmă, limfă, lichid tisular. Prin intermediul oxigenării hiperbarice sunt asigurate necesităţile metabolice ale celulelor chiar şi în condiţiile scăderii afluxului de sânge la nivel de microcirculaţie.

Acţiunea oxigenului sub presiune se răsfrânge asupra tuturor organelor, ţesuturilor, celulelor şi structurilor subcelulare. În funcţie de intensitatea reacţiilor oxigendependente hiperoxia poate avea consecinţe atât favorabile, cât şi toxice, determinate de potenţialul oxidativ crescut al oxigenului hiperbaric.

Acţiunea patogenă a hiperoxiei constă în formarea excesivă de specii reactive de oxigen, peroxidarea substanţelor endogene,

modificări de structură şi dereglări funcţionale ale celulelor, organelor, sistemelor organismului.

În condiţiile hiperoxiei are loc formarea intensivă de radicali liberi ai oxigenului – anionradicalul superoxid (O_2^-), oxigenul singlet ($^1O_2$), radicalul hidroxil (OH^-), care alterează fosfolipidele membranare cu formarea de hidroperoxizi lipidici şi iniţierea reacţiilor în lanţ. Efectele nocive constau în distrucţia membranelor citoplasmatice şi a structurilor intracelulare, modificarea structurii conformaţionale a proteinelor, alterarea structurii ADN-ului, ARN-ului. În final are loc leziunea membranei citoplasmatice cu dereglări ale homeostaziei celulare osmolare, electrolitice, de electrogeneză, intumescenţa şi citoliza.

Leziunea membranelor mitocondriale, ale reţelei sarcoplasmatice şi ale lizozomilor conduce respectiv la dereglarea proceselor fosforilării oxidative şi energogenezei, la degradarea ribozomilor cu dereglarea sintezei proteinelor, la eliberarea enzimelor lizozomale cu autoliza şi inducerea modificărilor ireversibile în celule până la necroza celulară.

De rând cu aceasta, sub influenţa oxigenului hiperbar are loc blocarea enzimelor lanţului respirator (citocromoxidaza, dehidrazele), inhibiţia activităţii oxidoreductazelor, iar în consecinţă celulele pierd capacitatea de a utiliza oxigenul – se instalează o hipoxie tisulară, ceea ce conduce la tulburarea proceselor energogenetice, care şi mai mult dereglează funcţia şi structura membranelor celulare şi a organitelor intracelulare.

Procesele patologice celulare hiperoxice (leziuni celulare, necroza) conduc la procese patologice în ţesuturi, organe şi sisteme cu consecinţe pentru întreg organismul (inflamaţia, reacţia fazei acute, febra).

Cele mai vulnerabile structuri la acţiunea hiperoxiei sunt (în ordinea descreşterii sensibilităţii): sistemul nervos, ficatul, testiculele, rinichii, plămânii, muşchii. Acest fenomen este determi-

nat de intensitatea diferită a metabolismului în aceste organe, de capacitatea sistemelor protecției antioxidante în celulele respective.

La acțiunea hiperoxiei se tulbură funcția sistemului nervos central ca urmare a leziunilor neuronale, apar focare de necroză, se tulbură procesele electrofiziologice, survin convulsii.

Leziunile celulare hiperoxice în plămâni se manifestă prin degradarea surfactantului de pe suprafața alveolelor, reducerea conținutului de fosfolipide în membrana celulară, oxidarea grupărilor sulfhidrile ale proteinelor, distrucția epiteliocitelor căilor aeroconductoare şi a alveolocitelor cu inflamația ulterioară (bronşite, alveolite), edem pulmonar, tulburarea procesului de difuzie la nivelul barierei alveolo-capilare. Astfel, hiperoxia poate conduce la hipoxie respiratorie.

Cercetările efectuate au determinat leziuni celulare cu diminuarea funcției cordului în condiții de hiperoxie, scăderea volumului sistolic, creşterea rezistenței periferice a vaselor, micşorarea vitezei sângelui la nivel microcirculator. Hiperoxibaria sporeşte permeabilitatea vasculară, induce modificări distrofice la nivelul endoteliocitelor şi miocitelor vasculare, modifică proprietățile reologice ale sângelui cu agregarea eritrocitelor.

În sistemul sanguin are loc creşterea permeabilității membranelor eritrocitare până la hemoliză. În condiții de hiperoxie creşte afinitatea hemoglobinei pentru oxigen. Curba disocierii oxihemoglobinei în mediul suprasaturat cu oxigen deviază spre stânga, deoarece cedarea oxigenului de către oxihemoglobină depinde de conținutul oxigenului în țesuturi. În condiții de hiperoxie țesuturile sunt saturate cu oxigenul dizolvat în plasma sanguină, în timp ce oxihemoglobina nu disociază şi fiind asociată cu oxigenul nu este disponibilă pentru transportul dioxidului de carbon, ceea ce antrenează acumularea în țesuturi a dioxidului de carbon cu dezvoltarea acidozei. Acest proces se da-

toreşte şi scăderii activităţii sistemelor glicolitice în eritrocite şi descreşterii conţinutului de 2–3-difosfoglicerat.

Procesele patologice descrise la nivel de organ (plămâni, cord, măduva oaselor ş.a.) la rândul lor conduc la procese patologice integrale – hipoxie respiratorie, circulatorie, anemică, hiperkaliemie pe seama ieşirii potasiului din celulele alterate.

O importanţă deosebită în hiperoxia extremală (la presiunea mai mare decât cea terapeutică) are acidoza, a cărei patogenie constă în următoarele. La presiunea excesivă a oxigenului în aerul inhalat are loc dizolvarea în plasma sanguină a unei cantităţi de oxigen suficiente pentru asigurarea proceselor oxidative în ţesuturi. Din această cauză la nivelul capilarelor circulaţiei mari nu are loc disocierea oxihemoglobinei şi respectiv nu se formează carbohemoglobina – forma de transport al dioxidului de carbon. Hipercapnia conduce la acidoză periculoasă.

Or, incipient hiperoxia induce creşterea presiunii parţiale a oxigenului în sânge cu saturaţia oxigenică a ţesuturilor, însă la acţiune de lungă durată induce o hipoxie mixtă cu toate consecinţele specifice. Acest fapt impune o prudenţă deosebită din partea medicului şi necesită măsuri terapeutice protective la aplicarea terapeutică a hiperoxibariei, deoarece pe lângă efectele favorabile apar şi multiple efecte nocive condiţionate de potenţialul oxidativ înalt al oxigenului, cu leziuni celulare ireversibile şi procese patologice în organe.

24. Dishomeostaziile hormonale

24.1. Hipo- şi hipercorticosteroidismul
24.2. Hipo- şi hipertiroidismul
24.3. Hipo- şi hiperparatiroidismul

Dereglările secreției hormonale – hipersecreția, precum şi hiposecreția, modificarea reactivității structurilor receptive față de hormoni provoacă grave perturbări în funcționarea întregului organism şi pot fi privite ca dishomeostazii generale, procese patologice integrale. Odată apărute, dishomeostaziile hormonale antrenează consecințe în formă de procese patologice celulare, tisulare, de organ, care, la rândul lor, aprofundează procesele integrale demarând astfel cercuri vicioase autocatalitice (autoamplificatoare), reverberatoare, care pot conduce chiar şi la moartea organismului.

24.1. Hipo- şi hipercorticostiroidismul

Hormonii suprarenalelor controlează homeostazia metabolismului intermediar, a apei şi sărurilor, caracterele sexuale secundare masculine. Insuficiența suprarenaliană poate fi catastrofală, din care cauză necesită diagnostic şi tratament urgent. Totodată hipersecreția suprarenaliană, deşi antrenează modificări grave în organism, nu este o urgență medicală.

Insuficiența suprarenaliană acută a fost descrisă de Thomas Addisson în 1949. Insuficiența suprarenaliană acută poate să se dezvolte gradual evoluând din insuficiența suprarenaliană cronică sau accidental în stresul grav, sepsis, traumatisme, intervenții chirurgicale. De menționat că deşi insuficiența suprarenaliană poate fi confirmată doar peste 4–6 ore, ea necesită tratament urgent chiar din momentul instalării.

Patogenia, manifestările şi consecinţele insuficienţei suprarenaliene urmează din efectele biologice ale principalilor hormoni suprarenalieni – glucocorticoizii (cortizolul), mineralocorticoizii (aldosteronul) şi androgenii.

Insuficienţa glucocorticoidă. Din efectele principale ale glucocorticoizilor fac parte efectul catabolic, antiinsulinic, imunosupresia, efectul antiinflamator, efectul simpaticotrop şi rolul permisiv pentru catecolamine.

Efectul catabolic se manifestă predominant în metabolismul proteic prin inhibiţia asimilării plastice a aminoacizilor, inhibiţia sintezei ARN şi proteinelor, proteoliza şi mobilizarea aminoacizilor din muşchi şi plasma sanguină şi instalarea în final a echilibrului negativ de azot.

Efectul antiinsulinic se manifestă prin promovarea gluconeogenezei cu hiperglicemie. De menţionat că glucagonul şi catecolaminele amplifică efectul metabolic al cortizolului, iar cortizolul stimulează secreţia glucagonului şi sinteza glicogenului în muşchi şi ficat, inhibând concomitent glicogenoliza.

Glucocorticoizii modulează activitatea sistemului vegetativ simpatic prin câteva mecanisme – prin controlul sintezei catecolaminelor, prin rolul permisiv pentru răspunsul receptorilor adrenergici la catecolamine şi potenţarea răspunsului adrenergic.

Glucocorticoizii modulează intensitatea procesului inflamator (efect antiinflamator) prin stabilizarea labrocitelor, membranelor lizozomale, atenuarea acţiunii mediatorilor inflamatori (efect antihistaminic), reducerea hiperemiilor inflamatoare, stabilizarea peretelui vascular şi micşorarea exsudaţiei, inhibiţia proliferării ţesutului conjunctiv. Glucocorticoizii inhibă imunitatea (efect imunosupresiv, antialergic) şi procesele reparative.

Insuficienţa glucocorticoizilor se traduce prin simpaticoplegia (paralizia sistemului simpatic) cu insuficienţă cardiacă prin micşorarea contractibilităţii miocardului, reducerea volumului

sistolic şi debitului cardiac, vasoplegie – micşorarea tonusului vascular cu insuficienţă circulatorie vasogenă refractară la catecolamine, hipotensiune posturală cu normovolemie, miastenie şi fatigabilitate. Cortizolul stimulează secreţia prolactinei şi astfel inhibă funcţiile gonadale, provoacă amenoree, lactoree.

Cauzele insuficienţei glucocorticoide sunt numeroase şi pot fi clasificate după mecanismul acţiunii acestora în:

a) insuficienţa suprarenaliană *primară* provocată de procese patologice primare în suprarenale cu reducerea masei glandei şi debitului hormonal (periculoasă este distrucţia a 90% din glandă) – tuberculoza, procese autoimune, histoplasmoza, coccidioza, blastomicoza, metastaze din plămâni şi sâni, hemoragii în glandă (apoplexie), terapia cu anticoagulanţi, chimioterapia, radiaţia, pancreatita, dereglări circulatorii (vasculita, tromboza), extirparea suprarenalelor;

b) insuficienţa suprarenaliană *secundară* – hiposecreţia de ACTH cu atrofia suprarenalelor în terapia cu corticosteroizi, care provoacă deseori insuficienţa subclinică a suprarenalelor (doza fiziologică de cortizol este de 20 mg, ceea ce echivalează funcţional cu 5 mg prednizon sau 0,75 mg dexametazon cu acţiune prelungită. Se consideră că doza de 40 mg de prednizon administrată timp de 7 zile nu provoacă supresia axei hipotalamus – hipofiza – suprarenale;

c) insuficienţa suprarenaliană *relativă* – suprasolicitarea hormonilor suprarenalieni vis-a-vis de secreţia bazală normală sau hiposecreţia compensată – de ex., în stres, traumatisme, intervenţii chirurgicale, combustii, sarcină.

Manifestările insuficienţei glucocorticoide. Criza adrenală acută poate fi consecinţa evoluării agraduale (prompte) a insuficienţei glucocorticoide cronice compensate. Deseori criza adrenală survine la pacienţii cu terapie substituitivă glucocorticoidă. Decompensarea insuficienţei glucocorticoide survine la acţiunea

factorilor agravanți – stres, infecție, traumatism, intervenții chirurgicale. În atare condiții pacienții cu insuficiență glucocorticoidă cronică necesită mărirea dozei de hormoni. La fel, insuficiența glucocorticoidă acută poate surveni la anularea promptă a steroidoterapiei.

Veriga principală a insuficienței glucocorticoide este concentrația scăzută de glucocorticoizi în sânge. Din semnele prodromale fac parte slăbiciunea musculară, fatigabilitatea, anorexia, voma, constipațiile, pierderea masei corporale, hiperpigmentația pielii. Tabloul clinic decompensat se manifestă prin dismineraloze – hiponatriemie până la 120 mEq/L, hiperkaliemie până la 7 mEq /L, hipercalcemie, disritmii cardiace, dereglări de ECG, acidoză metabolică, hipoglicemie, febră înaltă, hipotensiune arterială, şoc.

Consecințele insuficienței glucocorticoide sunt procesele patologice la diferit nivel ierarhic al organismului. La nivel celular survin leziuni celulare, distrofii celulare, necroza celulară indusă direct de hiponatriemie, hiperkaliemie, hipercalcemie, hipoglicemie, acidoza metabolică, destabilizarea membranelor celulare şi lizozomale şi în mod indirect prin dereglări circulatorii. La nivel de țesuturi şi organe survin cardiopatia, nefropatia, osteopatia, inflamații. La nivel de sisteme şi nivel integral sunt posibile imunosupresii, insuficiență circulatorie vasculogenă, şoc, acidoza metabolică, comă. La rândul lor, procesele patologice generale conduc la procese patologice celulare secundare cu escalarea procesului spre dezintegrarea organismului – survine moartea.

Corecția. Corecția patogenetică esențială a insuficienței glucocorticoide este administrarea glucocorticoizilor, ceea ce permite restabilirea de urgență a circulației sanguine. De menționat că terapia şocului de orice etiologie doar cu vasopresori este ineficace, deoarece cortizolul este sinergist cu vasopresorii en-

dogeni. Hipoglicemia se corectează cu 5% glucoză în soluție izotonică de clorură de sodiu. Excesul de kaliu se înlătură cu rășină cationică administrată oral sau rectal, care absoarbe excesul de kaliu. Hipercalcemia cedează la clorură de sodiu și corticosteroizi. Hipovolemia se corectează cu infuzii de electroliți în asociație obligatorie cu glucocorticoizi (până la 4–8 l la 70 kg masă corporală), deoarece în lipsa steroizilor lichidele infuzate măresc presiunea venoasă centrală fără mărirea debitului cardiac, ceea ce poate provoca insuficiență cardiacă acută.

Hipersecreția glucocorticoidă poate fi primară (tumori suprarenaliene producătoare de hormoni), secundară (adenom hipofizar cu hiperproducție de corticotropină), hiperplazia celulelor adrenale ectopice și iatrogenă la administrarea de glucocorticoizi exogeni. Veriga principală este prezentată de creșterea concentrației cortizolului plasmatic cu manifestări specifice activităților biologice ale glucocorticoizilor. Factorii patogenetici sunt efectele catabolice ale glucocorticoizilor referitor la proteine – proteoliza, hiperaminoamcidemia. Efectul antiinsulinic se manifestă prin gluconeogeneză, hiperglicemie, depozitarea excesivă de glicogen în mușchii striați și ficat, intensificarea lipogenezei cu depuneri excesive de grăsimi în țesutul adipos în mod selectiv în regiunea interscapulară ("gheb de bivol"), trunchiului, feței (fața pletorică în formă de lună), strii abdominale (rupturi de colagen). Efectul simpaticotrop se traduce prin hipertensiune arterială. Hipersecreția asociată de androgeni determină hirsutism, dismenoree, acnee, osteoporoză. Hipercorticismul nu prezintă urgență medicală și nu necesită intervenții terapeutice prompte.

Insuficiența mineralocorticoizilor. Mineralocorticoizii (principalul este aldosteronul) efectuează reabsorbția în canaliculele renale distale doar a 2% din sodiul filtrat și asigură transportul pasiv al apei, însă aceasta are importanță vitală în men-

ținerea homeostaziei de sodiu şi apă. Concomitent mineralocorticoizii măresc excreția potasiului, magneziului, calciului şi cationilor de amoniu (NH_4^+) în canaliculele renale. În aşa mod aldosteronul menține constant volumul lichidului extracelular şi indirect filtrarea glomerulară, debitul renal al plasmei, iar prin inhibiția producției reninei menține constantă şi presiunea arterială. *Insuficiența mineralocorticoizilor micşorează debitul renal* al plasmei, filtrarea glomerulară, reabsorbția sodiului şi apei.

Hipoaldosteronismul este efectul enzimopatiilor suprarenale, a hiporeninemiei în insuficiența renală. Stimulii provocatori, care transformă hipoaldosteronismul subclinic latent în hipoaldosteronism clinic manifestat, sunt situațiile care necesită cantități excesive de aldosteron – restricția alimentară a sodiului, poziția verticală a corpului, hipovolemia. Încă o cauză importantă a insuficienței mineralocorticoide este hiporeninemia în insuficiența renală.

Efectele esențiale dishomeostatice produse de hipoaldosteronism sunt hiponatriemia, hiperkaliemia, acidoza excretorie. Insuficiența reabsorbției renale a sodiului este cauza natriurezei intense şi consecutiv a hiponatriemiei. În mod cuplat ionii de hidrogen sunt reținuți în sânge şi conduc la acidoza excretorie. Paralel are loc insuficiența secreției canaliculare şi retenția kaliului cu hiperkaliemie. Dishomeostaziile minerale sunt însoțite de manifestări clinice proprii acestor procese patologice generale.

Consecințele hipoaldosteronismului sunt determinate de dishomeostaziile minerale şi se traduc prin procese patologice la nivel celular (leziuni celulare osmolare, acidotice, dereglările electrogenezei şi excitabilității celulelor excitabile, distrofii celulare, necroza celulară), dereglări nervoase, insuficiență cardiacă şi vasculară, procese patologice generale – hiponatriemia, hiperkaliemia, acidoza excretorie.

Hiperaldosteronismul poate fi primar (adenomul solitar al suprarenalelor), secundar, extraadrenal şi în toate cazurile de activizare a sistemului renină – angiotenzină (insuficienţa cardiacă, tumori reninsecretorii, stenoza arterei renale, vasoconstricţia). Se manifestă prin hiperreninemie, hipertensiune arterială, hipernatriemie, hipokaliemie, alcaloză.

Androgenii adrenali posedă activitate androgenă slabă, însă pot fi convertiţi periferic în testosteron. Din efectele biologice ale androgenelor face parte manifestarea exagerată a caracterelor secundare masculine şi efectul anabolic în metabolismul proteic. Pentru bărbaţi androgenii suprarenalieni au o importanţă mică, deoarece se produc în exces androgenii testiculari. La femei 60% din testosteronul circulant este de origine suprarenală, iar hipersecreţia provoacă virilism. Respectiv hiposecreţia androgenilor provoacă slăbirea efectelor anabolice, atenuarea pilozităţii şi secreţiei glandelor sebacee, subţierea pielii, micşorarea masei musculare şi corporale.

24.2. Hipo- şi hipertiroidismul

Dishomeostaziile tiroidiene reprezintă procese patologice integrale. Din acestea fac parte coma mixedemică şi criza tireotoxică.

Coma mixedemică prezintă un proces patologic integral provocat de insuficienţa gravă şi acută a hormonilor tiroidieni.

Cauzele primare ale comei mixedemice sunt: tiroidectomia, hipotiroidismul autoimun, radioterapia, radiaţia externă, enzimopatii, deficitul de iod, medicaţia antitiroidă, terapia cu litiu. Din cauzele secundare fac parte procesele patologice hipofizare cu hiposecreţia de tirotropină (tumori compresive, dereglări circulatorii, dereglări hipotalamice).

Insuficienţa tiroidiană compensată poate deveni decompensată cu evoluţie în comă mixedemică sub acţiunea condiţiilor

defavorizante – a factorilor ce agravează deficitul sau măresc necesitatea în hormoni tiroidieni: temperaturile scăzute, infecțiile, insuficiența cardiacă, traumatisme, accidente cerebrovasculare, hemoragii, hipoxia, hipoglicemia, hiponatriemia, hiperbaria, unele medicamente – anestezicele, narcoticele, iodurile.

Manifestările. Manifestarea esențială a insuficienței tiroidiene *primare* în afecțiunile glandei tiroide este nivelul scăzut de hormoni tiroidieni paralel cu valorile crescute de tirotropină în sânge, iar a mixedemului *secundar* – micşorarea concomitentă a concentrației în sânge a hormonilor tiroidieni şi a tirotropinei. Coma mixedemică ca o decompensare tiroidă acută este caracteristică pentru femeile bătrâne în stare de stres în perioada de iarnă şi traduce adaptarea neadecvată la frig în lipsa calorigenezei tiroide. Coma mixedemică se manifestă prin micşorarea energogenezei, intoleranța frigului, slăbiciune musculară, parestezii, hipotermie (până la cca 32°C; a fost relatată temperatura de 24°C), edem. Accidentele urgente din cadrul comei mixedemice prezintă hipoventilația pulmonară cu acidoză respiratorie, hipotonia arterială, şocul, hipoglicemia, pleurezia, hidropericardul.

Corecția patogenetică constă în restituția hormonilor tiroidieni, înlăturarea factorilor ce decompensează insuficiența tiroidiană, corecția hiponatriemiei, hipercalcemiei, hipoglicemiei, susținerea respirației, restabilirea temperaturii corpului, a presiunii arteriale, lichidarea şocului. Coma mixedemică netratată se termină cu moartea; letalitatea comei mixedemice tratate oscilează de la 0 la 50%.

Criza tirotoxică. Criza tirotoxică reprezintă starea de hiperactivitate a glandei tiroide, hipersecreția de hormoni tiroidieni sau hiperreactivitatea receptorilor specifici.

Cauzele crizei tirotoxice: guşa toxică difuză, multinodulară sau uninodulară, triiodtironintoxicoza, tiroidita tirotoxică, tumoarea producătoare de tirotropină, hipertiroidismul hipotala-

mic, hipertiroidismul exogen (hipertiroidismul iatrogen în hormonoterapie). Condiții favorizante sunt infecțiile, hipoglicemia, cetoacidoza diabetică, stresul emoțional, intervențiile chirurgicale, combustiile, traumatismele.

Patogenia nu este pe deplin clară, deoarece gravitatea clinică nu corelează cu nivelul hormonilor tiroidieni în sânge. Se presupune că ar avea importanță hiperactivitatea catecolaminelor, deşi nici nivelul acestora nu corespunde tabloului clinic. Posibil, are loc suprapunerea şi sumația hipertiroidismului şi hiperactivității adrenergice.

Manifestările sunt mediate direct de hipertiroidism şi de hiperactivitate adrenergică. Caracteristice sunt două sindroame clinice discrete – hipertiroidismul activ (criza tirotoxică propriu-zisă) şi hipertiroidismul apatic.

Hipertiroidismul activ caracteristic pentru decada a VII-a de viață se manifestă prin pierderi ponderale moderate (până la 5 kg), masa tiroidei de cca 45 g, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, depresie, apatie. Hipertiroidismul apatic este caracteristic pentru decada a IX-a de viață şi se manifestă prin pierderi ponderale de până la 20 kg, tiromegalie (masa tiroidei până la 70 g), oftalmopatie. Din alte manifestări comune fac parte hipermetabolismul tiroid, febra, intoleranța căldurii, hipermotilitatea gastrointestinală, miocardita tireotoxică, tahicardia sinuzală, palpitațiile, mărirea presiunii arteriale sistolice cu cea diastolică normală, murmurul sistolic, decompensarea cardiacă, şocul, coma, agitația, nervozitatea, anxietatea, disfuncția hepatică, hiperglicemia.

Corecția constă în inhibiția sintezei de hormoni tiroidieni sau a eliberării hormonilor din coloidul tiroid, în inhibiția conversiei periferice a tetraiodtironinei în triiodtironină, blocada adrenergică periferică, îngrijirea şi suportul general – controlul febrei, aplicații externe reci, diuretice, glicozide cardiace,

rehidratarea în caz de deshidratare, steroizi în doze de stres – 300 mg /zi.

Consecințe ale hipertiroidismului sunt procesele catabolice, cardiopatia, insuficiență cardiacă.

24.3. Hipo- şi hiperparatiroidismul

Hipoparatiroidismul este o formă idiopatică rară şi se manifestă prin hipocalcemie, hiperfosfatemie şi hipocalciurie. Hipocalcemia se manifestă prin tetanie, convulsii, hiperexcitabilitate – epilepsie, spasm carpal, fibrilații musculare, hiperventilație tetanică, hipocapnie, alacaloză respiratorie.

Hiperparatiroidismul *primar este o manifestare* a adenomului paratiroid cu hipersecreție independent de nivelul calcemiei. Se manifestă prin hipercalciemie, hipofosfatemie, osteoclazie cu resorbția calciului din oase, hipercalciurie, miastenie, poliurie cu nicturie.

Hiperparatiroidismul secundar se observă în hipovitaminoza D şi se manifestă prin hiperplazia paratiroidelor, osteomalacee, hipocalcemie.

25. Insuficiența organelor vitale

25.1. Insuficiența circulatorie
25.2. Insuficiența respiratorie
25.3. Insuficiența hepatică
25.4. Insuficiența renală
25.5. Dereglările activității nervoase. Coma

Insuficiența organelor vitale reprezintă procese patologice integrale, care provoacă modificări structurale şi dereglări funcționale în toate structurile organismului la toate nivelurile de organizare ierarhică. Aceste procese patologice pot fi calificate

rehidratarea în caz de deshidratare, steroizi în doze de stres – 300 mg /zi.

Consecințe ale hipertiroidismului sunt procesele catabolice, cardiopatia, insuficiență cardiacă.

24.3. Hipo- şi hiperparatiroidismul

Hipoparatiroidismul este o formă idiopatică rară şi se manifestă prin hipocalcemie, hiperfosfatemie şi hipocalciurie. Hipocalcemia se manifestă prin tetanie, convulsii, hiperexcitabilitate – epilepsie, spasm carpal, fibrilații musculare, hiperventilație tetanică, hipocapnie, alacaloză respiratorie.

Hiperparatiroidismul *primar este o manifestare* a adenomului paratiroid cu hipersecreție independent de nivelul calcemiei. Se manifestă prin hipercalciemie, hipofosfatemie, osteoclazie cu resorbția calciului din oase, hipercalciurie, miastenie, poliurie cu nicturie.

Hiperparatiroidismul secundar se observă în hipovitaminoza D şi se manifestă prin hiperplazia paratiroidelor, osteomalacee, hipocalcemie.

25. Insuficiența organelor vitale

25.1. Insuficiența circulatorie
25.2. Insuficiența respiratorie
25.3. Insuficiența hepatică
25.4. Insuficiența renală
25.5. Dereglările activității nervoase. Coma

Insuficiența organelor vitale reprezintă procese patologice integrale, care provoacă modificări structurale şi dereglări funcționale în toate structurile organismului la toate nivelurile de organizare ierarhică. Aceste procese patologice pot fi calificate

ca tipice, deoarece nu depind de specificul factorului etiologic şi se manifestă în mod stereotip la majoritatea speciilor biologice. Insuficienţa organelor vitale ca procese patologice integrale poate fi determinată de procese patologice celulare, de organ şi sistemice, dar ulterior ele singure declanşează procese patologice celulare, de organ şi sistemice (leziuni celulare, distrofii celulare, necroză celulară, inflamaţie, atrofie, sclerozare, insuficienţa altor organe vitale). Evoluţia succesivă şi alternarea proceselor locale şi generale conduce la aprofundarea şi diversificarea insuficienţei organelor vitale până la insuficienţă poliorganică şi moartea organismului.

25.1. Insuficienţa circulatorie

Insuficienţa circulatorie reprezintă un proces patologic integral caracterizat prin micşorarea hemoperfuziei organelor, discordanţa dintre debitul sanguin actual şi necesităţile reale metabolice ale organismului.

Etiologia. În funcţie de procesul patologic, care a iniţiat insuficienţa circulatorie, distingem următoarele cauze şi respectiv forme:

1) afecţiuni cardiace de diversă etiologie;
2) afecţiuni vasculare;
3) afecţiuni mixte ale cordului şi vaselor sanguine;
4) modificări ale reologiei sângelui, mărirea rezistenţei periferice a circulaţiei.

Patogenia afecţiunilor, care au condus la insuficienţă circulatorie, este determinată de specificul factorului etiologic şi de particularităţile organului afectat. Totodată veriga principală patogenetică a însăşi insuficienţei circulatorii de orice origine este hipoperfuzia organelor, care determină toate procesele patologice ulterioare. Hipoperfuzia generalizată poate avea un caracter acut (de ex., şocul) sau cronic (insuficienţa circulatorie cronică).

Manifestările principale ale insuficienței circulatorii sunt nespecifice şi prezente în toate formele. Din acestea fac parte reducerea volumului sistolic şi a debitului cardiac, micşorarea presiunii arteriale, hiperemia venoasă în toate organele, reducerea perfuziei cu sânge a organelor, hipoxia, hiponutriția.

Consecințele insuficienței circulatorii sunt determinate de hipoperfuzia organelor, inclusiv şi celor vitale, cu leziuni celulare hipoxice, hipoenergetice, acidotice, distrofii celulare şi necroză celulară, inflamație, atrofie, sclerozare. Caracterul generalizat al insuficienței circulatorii determină localizarea leziunilor celulare în toate organele cu instalarea insuficienței poliorganice.

25.2. Insuficiența respiratorie

Insuficiența respiratorie reprezintă un proces patologic integral caracterizat prin incapacitatea aparatului respirator de a asigura necesitățile actuale ale organismului în oxigen.

Etiologia. Insuficiența respiratorie poate fi provocată de:

1) factorii patogeni, care alterează SNC (centrul respirator) – de ex., traume mecanice, hipertensiunea intracraniană, dereglări cerebrovasculare, infecții, intoxicații;

2) factorii patogeni care provoacă afecțiuni ale aparatului respirator de natură obstructivă şi restricitivă;

3) factorii patogeni care dereglează hemodinamica pulmonară.

Patogenia proceselor patologice, care conduc la insuficiență respiratorie, este în funcție de specificul factorului etiologic şi de particularitățile organelor afectate. Veriga patogenetică principală a tuturor formelor de insuficiență respiratorie independent de factorul etiologic este hipoxia respiratorie – hipoxemia şi hipoxia celulelor.

Manifestările şi consecințele insuficienței respiratorii sunt expresie a *hipoxiei* organelor: leziuni celulare hipoxice, hipo-

energetice şi acidotice, distrofii celulare, necroză, inflamaţie, atrofie, sclerozare. Gradul leziunilor celulare este funcţie a gradului de hipoxie şi a rezistenţei organului faţă de hipoxie. Vulnerabilitatea la hipoxie este maximă pentru creier cu descreştere pentru ficat, rinichi, miocard. Echivalentul funcţional al leziunilor hipoxice sunt dereglările activităţii tuturor organelor.

Insuficienţa respiratorie poate fi periodizată conform gradului dereglărilor funcţionale în:

1) stadiul analeptic – declanşarea de către hipoxemie a reacţiilor compensatorii (hiperventilaţia pulmonară, hiperfuncţia cardiacă – tahicardie şi mărirea volumului sistolic, hipertensiune arterială);

2) stadiul toxic – decompensarea funcţiilor (dispnee, tahicardie cu diminuarea forţei de contracţie şi a volumului sistolic, hipotensiune arterială, creşterea presiunii venoase centrale, insuficienţa circulatorie);

3) stadiul terminal – prăbuşirea presiunii arteriale, bradicardie, aritmie, fibrilaţie ventriculară, asistolie, bradipnee, respiraţie periodică, respiraţie agonală, stop respirator.

25.3. Insuficienţa hepatică

Insufucienţa hepatică reprezintă un proces patologic integral apărut la sistarea parţială sau totală a funcţiilor ficatului şi manifestat prin dishomeostazii, dismetabolisme generale şi dereglări circulatorii sistemice incompatibile cu viaţa.

Etiologia. Insuficienţa hepatică este numitorul comun patogenetic, la care eventual pot parveni toate afecţiunile hepatice. În funcţie de mecanismul de acţiune factorii hepatopatogeni se clasifică în:

a) factori patogeni mecanici, fizici, chimici (traumatisme mecanice, peroxizii lipidici, alcoolul etilic);

b) factori patogeni biologici (echinococ, leptospire, bacterii, viruşi);

c) factori discirculatorii regionali (tromboză, embolie) sau sistemici (insuficienţa circulatorie);

d) factori patogeni dismetabolici (hipoglicemie, hiperlipidemie);

e) factori patogeni autoimuni.

Patogenia generală a insuficienţei hepatice constă în dezvoltarea consecutivă sub acţiunea factorilor etiologici a proceselor patologice în formă de leziuni, distrofii şi necroza hepatocitelor, inflamaţia, atrofia şi sclerozarea ficatului cu reducerea succesivă a funcţiilor.

Manifestările insuficienţei hepatice sunt consecutive pierderii funcţiilor ficatului. *Dereglările metabolismului glucidic* constau în diminuarea funcţiilor hepatice de glicogenogeneză, gluconeogeneză, depleţia glicogenului în ficat. Aceste dereglări se traduc prin intoleranţa glucidelor – ingerarea glucidelor pe orice cale provoacă *hiperglicemie* înaltă de scurtă durată cu eliminarea ulterioară a glucozei prin rinichi – glucozurie. Starea dominantă a homeostaziei glucidice este *hipoglicemia* persistentă cu micşorarea glicemiei până la nivelul critic de nutriţie a creierului. Penuria de energie are consecinţe fatale pentru neuroni – inhibiţie depolarizantă, leziuni celulare, necroză, ceea ce se soldează cu *comă hipoglicemică*. Diminuarea proceselor glicolitice şi oxidării glucozei pe calea pentozofosforică micşorează rezervele de oxalacetat necesar pentru includerea acetil-CoA în ciclul Krebs şi la rezervele de NADP.H necesar pentru resinteza acizilor graşi din acetat. Consecinţă a ambelor procese este acumularea acetatului cu sinteza şi acumularea în exces a *corpilor cetonici*. De rând cu aceasta depleţia glicogenului în ficat conduce la lipoliza intensă şi la mobilizarea lipidelor din ţesuturilre adipoase cu *hiperlipidemie de transport*. De

asemenea scade capacitatea hepatocitelor de a sintetiza acid glucuronic, necesar pentru procesele de detoxicare, ceea ce diminuează capacitatea detoxifiantă a ficatului şi rezultă autointoxicaţie cu produşi endogeni – substanţe biologic active (serotonina), hormoni (aldosteron, estrogene), xenobiotice.

În final dereglările metabolismului glucidic se manifestă prin depleţia glicogenului în ficat, prin hipoglicemie, hiperlipidemie, hipercetonemie şi acidoză metabolică, autointoxicaţie. Consecinţele, la care converg dereglările metabolismului glucidic, sunt hiponutriţia creierului cu eventuale leziuni neuronale: leziuni, distrofii şi necroză celulară cu consecinţele generale respective.

Dereglările *metabolismului lipidic* în insuficienţa hepatică rezultă din mobilizarea intensă a lipidelor din ţesuturile adipoase paralel cu incapacitatea ficatului de a metaboliza aceste lipide. În aşa mod survine hiperlipidemia de transport, iar din cauza incapacităţii ficatului de a metaboliza acizii graşi – şi hiperlipidemia de retenţie, invadarea organelor cu lipide, infiltraţia şi distrofia grasă a ficatului, miocardului, rinichilor. Lipoliza intensă cu formarea în exces de acizi graşi conduce la oxidarea lor şi acumularea excesivă de acetat. Din cauza deficitului de oxalacetat devine imposibilă scindarea acetatului în ciclul Krebs, iar din cauza deficitului de NADP.H devine imposibilă resinteza de acizi graşi. În aceste condiţii surplusul de acetat nesolicitat este transformat în corpi cetonici – cetogeneza (acetonă, acid beta-oxibutiric şi acetilacetic), ceea ce conduce la acidoză metabolică. De rând cu aceste modificări are loc diminuarea capacităţii ficatului de a sintetiza fosfolipide şi lipoproteine cu instalarea deficitului acestor substanţe. Consecinţele nocive ale dereglărilor metabolismului lipidic sunt hiperlipidemia, infiltraţia şi distrofia grasă a ficatului, hipercetonemia, cetoacidoza.

Dereglările *metabolismului proteic* constau în afectarea sintezei de proteine – albumine, globuline de transport, proteinele sistemului coagulant (protrombina, fibrinogenul), proteinele sistemului antioxidant (transferina, ceruloplasmina), dereglarea proceselor de transaminare, dezaminare, sinteza ureei din amoniac. Consecințele acestor dismetabolisme sunt multiple. Hipoalbuminemia conduce la hipoonchie cu edeme şi hidropizii. Insuficiența globulinelor dereglează transportul substanțelor biologic active – vitamine, microelemente, hormoni. Deficitul de protrombină şi fibrinogen, de rând cu deficitul de vitamina K consecutiv malabsorbției intestinale a vitaminelor liposolubile, cauzează sindromul hemoragic, iar deficitul antioxidanților – intensificarea proceselor de peroxidare. Dereglarea proceselor de transaminare face imposibilă transformarea reciprocă a aminoacizilor, în urma căreia diminuează sinteza proteinelor, se creează un surplus de aminoacizi – hiperaminoacidemia cu eliminarea acestora în urină – aminoaciduria. Incapacitatea ficatului de a sintetiza ureea conduce la acumularea în exces a amoniacului – hiperamoniemia cu alcaloză metabolică, se stopează disocierea oxihemoglobinei, survine spasmul vaselor cerebrale şi encefalopatia din cauza hipoxiei creierului. Alcaloza metabolică se complică cu alcaloza respiratorie, din cauză că hiperamoniemia provoacă hiperventilație şi eliminarea excesivă a dioxidului de carbon din sânge.

Dereglarea funcțiilor catabolice a ficatului conduce la acumularea hormonilor nedegradați – estrogene, aldosteron cu consecințele respective – feminizarea la bărbați, retenția sodiului cu hipernatriemie şi eliminarea potasiului cu hipokaliemie, edeme hiperosmotice.

Dereglarea metabolismului bilirubinei şi acizilor biliari, aminelor biogene se traduce prin hiperbilirubinemie, posibil şi colalemie, hiperaminemie (histamina, serotonina, tiramina).

Liza hepatocitelor de orice origine (toxică, ischemică, hipoxică, virală, autoimună, prin peroxidare) provoacă eliberarea de enzime intracelulare cu hiperenzimemie (aminotransferaze).

Or, rezultatul final al insuficienței hepatice sunt dismetabolismele generale (hipoglicemia, hipoproteinemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia), dishomeostaziile generale (hipercetonemia, acidoza metabolică, hiperamoniemia, hipernatriemia, hipoxia, hiperenzimemia), dismetabolismele locale (infiltrația și distrofia grasă a ficatului, miocardului, rinichilor), dereglări circulatorii locale – cerebrale, hepatice și insuficiența circulatorie sistemică. Efectul proceselor patologice integrative inițiate de insuficiența ficatului sunt ulterior localizate în diferite organe în formă de procese patologice locale secundare – leziuni celulare, distrofii celulare, necroză, inflamație, atrofie, sclerozare în ficat, miocard, rinichi, creier.

Procesele patologice secundare în rinichi se finalizează prin insuficiență renală acută. Leziunile secundare ale miocardului se manifestă prin tahicardie, insuficiență cardiacă, aritmii. În tractul digestiv survin eroziuni, hemoragii. Modificările respirației externe se manifestă prin respirația periodică Kussmaul, hiperventilație, alcaloză respiratorie, exhalația cu miros "hepatic" – miros de paie mucezite. Ischemia hipofizei conduce la necroză cu dezvoltarea panhipopituitarismului, inclusiv și a diabetului insipid.

În creier procesele patologice celulare se traduc prin leziuni cerebrale cu comă hepatică. Coma hepatică reprezintă dereglări grave ale activității nervoase – a activității nervoase superioare cu pierderea cunoștinței, pierderea reflexelor necondiționate, dereglarea funcțiilor vitale – respirația, circulația, funcțiile animale și vegetative. Coma hepatică parcurge în evoluția sa câteva stadii: coma ușoară – cu pierderea cunoștinței; coma de gravitate moderată – lipsa reacției la excitanții algici, apariția reflexelor

patologice (Babinski); coma profundă – dereglări ale respiraţiei, circulaţiei, dereglări metabolice, pierderea funcţiilor vegetative, hipotermia; coma terminală – prăbuşirea presiunii arteriale, sistarea respiraţiei, stop cardiac, moartea.

25.4. Insuficienţa renală

Insuficienţa renală este un proces patologic integral caracterizat prin reducerea parţială sau totală a funcţiilor glomerulare şi tubulare ale rinichilor cu tulburarea homeostazei mediului intern, procese patologice celulare şi dereglări secundare al funcţiilor organelor vitale. Insuficienţa renală la adulţi survine atunci, când diureza este mai mică decât 25 ml/oră, densitatea urinei mai joasă de 1,005 g/cm^3. În aceste condiţii rinichii nu elimină toate deşeurile metabolice, ceea ce se traduce prin mărirea concentraţiei de uree în sânge mai sus de 20 mmol/l.

Etiologia. Insuficienţa renală este punctul de convergenţă a numeroaselor procese patologice renale şi extrarenale: procese discirculatorii sistemice (boala hipertensivă, hipovolemia, şocul, insuficienţa circulaţiei sistemice), dishomeostazii şi dismetabolisme generale (hipo- şi disproteinemii, hiperlipidemii, hipercolesterolemie, amiloidoză), dereglări renovasculare (ateroscleroza arterelor renale, arterioloscleroza, hiperemie venoasă, ischemie renală, infarct, embolie), afecţiuni directe ale glomerulelor, canaliculelor renale şi ţesutului interstiţial, blocul căilor urinare, anomalii şi defecte congenitale, procese autoimune şi tumorale.

Patogenia. În insuficienţa renală sunt reduse sau abolite toate funcţiile homeostatice ale rinichilor: menţinerea homeostaziei hidrice şi electrolitice, a echilibrului acido-bazic, a presiunii osmo-oncotice a sângelui, excreţia cataboliţilor, reglarea presiunii arteriale, funcţia endocrină de secreţie a eritropoietinelor.

Manifestările insuficienţei renale sunt determinate de dishomeostaziile consecutive abolirii funcţiilor renale şi constau în

tulburarea bilanțului azotului, a echilibrului hidric, electrolitic, osmo-oncotic, acido-bazic, dereglări discirculatorii şi insuficiența eritropoiezei.

Tulburările metabolismului azotat se reduc la retenție azotată datorită scăderii filtrării glomerulare şi hipercatabolismului proteic – creşterea concentrației ureei plasmatice cu o rată de 10–20 mg%/ zi în formele necomplicate şi de 20–100 mg%/ zi în formele hipercatabolice, creşterea concentrației creatininei, acidului uric, aminoacizilor. Rezultanta acestor procese este instalarea *hiperazotemiei* – creşterea concenrației în sânge a azotului rezidual, neproteic.

Tulburarea echilibrului hidric este datorată oligoanuriei şi este exprimată prin echilibrul hidric pozitiv (aportul de apă este superior pierderilor) cu *hiperhidratare* globală, retenția intravasculară a apei, hiperhidratarea hiperosmolară extracelulară, deshidratarea intracelulară.

Tulburarea echilibrului electrolitic are forme de hiponatriemie, variațiile clorului le urmează pe cele ale sodiului, cu excepția pierderilor digestive, potasiul este de obicei crescut (hiperkaliemia) chiar şi în absența unor surse exogene de potasiu, iar în formele complicate (septicemie, hemoliză, distrucții tisulare) rata creşterii kaliemiei este mai mare şi poate determina tulburări de ritm şi de conducere în miocard cu modificări caracteristice pe ECG; concentrația calciului este de regulă scăzută (hipocalcemia) şi se datorează hiperfosfatemiei, hipoalbuminemiei şi tulburărilor de hidroxilare renală ale vitaminei D cu scăderea concomitentă a absorbției intestinale de calciu; hiperfosfatemia, hipersulfatemia.

Dezechilibrul acido-bazic se caracterizează prin *acidoză* excretorie datorită suprimării mecanismelor renale de secreție a ionilor de hidrogen paralel cu consumul bicarbonatului de sodiu.

Toxemia nefrogenă se datorează acumulării substanțelor toxice endogene provenite atât din procesele patologice primare, cât și din retenția metaboliților. Cele mai importante toxine uremice sunt acidul guanidinsuccinic, poliamidele de origine intestinală (putrescenă), fenoli și derivați fenolici, peptide cu masa moleculară medie și parathormonul în concentrații crescute.

Dishomeostaziile renale, fiind rezultatul afecțiunilor rinichilor, conduc la procese patologice celulare, tisulare și de organ în toate sistemele funcționale ale organismului. Clinic procesele patologice de organ și sistem ca urmare a insuficienței renale se traduc printr-o serie de sindroame – sindromul neuropsihic, cardiovascular, respirator, digestiv și hematologic.

Procesele patologice secundare la nivelul SNC sunt leziunile, distrofia și necroza neuronilor cu dereglarea proceselor de generare și propagare a impulsului electric, care sunt provocate de hiperhidratarea și intumescența creierului, edemul cerebral, hiperkaliemia, acidoza, acțunea toxică a substanțelor azotate reținute în organism. Echivalentul clinic al acestor procese este astenia psihică și fizică, apatia, cefaleea, crampele musculare, convulsiile, meningismul, parestezиile, obnubilarea, halucinațiile, delirul, coma cerebrală. În cord se înregistrează leziuni celulare, distrofia și necroza miocardiocitelor, miocardita, pericardita provocate de hiperkaliemie și hipocalcemie, hiperazotemie. Drept rezultat se dereglează procesele de generare și acumulare a energiei, electrogeneza (anihilarea potențialului de repaus), excitația (formarea potențialului de acțiune) și contractibilitatea miocardiocitelor. Aceste procese se manifestă prin modificări ale traseelor ECG și prin semne clinice ale insuficienței cardiace – diminuarea debitului cardiac, hipotensiune arterială, creșterea presiunii venoase centrale, hiperemie venoasă în circuitul mare sau mic, hipoperfuzie generală, hipoxie circulatorie.

Simptomele respiratorii sunt determinate atât de afecțiunile directe nefrogene ale aparatului respirator (pneumonie, edem pulmonar, pleurezie), cât şi de afecțiunile directe ale centrului respirator de dishomeostaziile renale (retenții azotate şi acidoza) şi se traduc prin hiperventilație alveolară, respirația periodică Kussmaul şi Cheyne-Stokes, respirație agonală, stop respirator.

Procesele patologice la nivelul aparatului digestiv au forma inflamației totale – stomatită, gastrită, enterită, colită şi sunt condiționate de excreția excesivă a produşilor azotați de glandele şi mucoasa tubului digestiv (uree, creatinină, amoniac etc.). Simptomele digestive sunt anorexia, colicile intestinale, diareea, ulcerații, voma cu deshidratare, hipocloremie şi hipokaliemie, epuizarea bicarbonaților, acidoza excretorie.

Dereglările hematologice sunt consecința mai multor factori patogenetici din cadrul insuficienței renale:

a) a acțiunii directe a dishomeostaziilor generale electrolitice, onco-osmotice, acido-bazice asupra țesutului hematopoietic;

b) a hiposecreției eritropoietinelor de către rinichi;

c) a hiposideremiei prin tulburarea reutilizării fierului eliberat în hemoliză cu blocarea acestuia în țesuturile reticuloendoteliale;

d) a hemoragiilor prin tulburările de hemostază prezente în mod constant şi datorate unor defecte calitative în funcția plachetară, deficitului de formare a trombocitelor şi prin perturbări în sinteza unor factori de coagulare;

e) a hemolizei intravasculare determinate de acidoză. Perturbările hematologice se manifestă prin anemii cu caracter microcitar hipocrom sau normocitar normocrom. Se observă şi leucocitoză neutrofilă, indicator al iritației medulare produse, probabil, de retenția azotată sau de infecție.

Osteodistrofia renală este o tulburare a metabolismului fosfocalcic şi acidozei şi constă în intensificarea proceselor oste-

oclastice, disocierii intense a sărurilor de calciu din matricea osului cu eliminarea calciului.

Or, consecinţele insuficienţei renale sunt procese patologice celulare (leziuni, distrofii, necroza), tisulare şi de organ (inflamaţia, scleroza organelor vitale), integrale (insuficienţa poliorganică, coma uremică, moartea).

25.5. Dereglările activităţii nervoase. Coma

Coma reprezintă un proces patologic integral şi un sindrom clinic, dereglarea gravă a activităţii nervoase caracterizată prin inhibiţia sistemului nervos central cu perturbarea gravă cantitativă a conştiinţei, cu alterarea profundă a funcţiilor de relaţie, iar la un anumit grad – şi a celor vegetative (respiraţia, circulaţia). Coma rezidă pe supresia globală a funcţiilor neuronale sau pe leziuni focale în trunchiul cerebral (infarctul de trunchi cerebral).

Etiologia. În funcţie de cauza declanşatoare deosebim comă primară şi secundară. *Coma primară* este provocată de acţiunea directă a factorului patogen asupra sistemului nervos central – traumatisme, infecţii, intoxicaţii exogene cu toxine neuro- şi psihotrope, dereglări cerebrovasculare. *Coma secundară* are drept cauze diferite procese patologice integrale extracerebrale cu implicarea secundară în proces a sistemului nervos central: de ex., insuficienţa respiratorie, insuficienţa circulatorie, insuficienţa hepatică, insuficienţa renală, dereglări endocrine (diabetul zaharat, mixedemul, hipertiroidismul, insuficienţa suprarenalelor), dereglări metabolice – intoxicaţii exogene, hipoglicemii, hipercetonemie, hiperamoniemie, uremie, autointoxicaţii gastrointestinale.

Patogenia comei primare este determinată de caracterul factorului patogen, care afectează direct sistemul nervos central; coma secundară este determinată de leziunile secundare ale

sistemului nervos central, de dishomeostaziile, dismetabolismele, dizoxiile şi dereglările circulatorii survenite de pe urma afecţiunilor extracerebrale. De menţionat că oricare ar fi originea comei în patogenia ei se formează cercuri vicioase, care reverberează, se autoaprofundează, conducând în final până la moarte. Astfel, în comele primare cercul vicios are următorul algoritm: *leziuni primare cerebrale* ⇒ *leziuni secundare extracerebrale* ⇒ *leziuni secundare cerebrale* ⇒ *leziuni extracerebrale terţiare* ⇒ *leziuni cerebrale terţiare* ... etc. În coma secundară schema este următoarea: *leziuni primare extracerebrale* ⇒ *leziuni secundare cerebrale* ⇒ *leziuni secundare extracerebrale* ⇒ *leziuni cerebrale terţiare* ⇒ *leziuni terţiare extracerebrale* ... etc.

Comele primare provocate de leziunile directe ale creierului sunt diverse după etiologie şi patogenie.

Patogenia comei are la bază fie o distrucţie mecanică a teritoriilor – cheie din trunchiul cerebral sau a cortexului (*coma anatomică),* fie o dereglare globală a proceselor metabolice cerebrale (*coma metabolică*).

Mecanismele fiziopatologice de producere a sindromului comatos variază în funcţie de etiologie şi de localizarea leziunilor cerebrale.

Stările comatoase din bolile degenerative cerebrale (boala Pick, Alzheimer, coreea Huntington, epilepsia mioclonică progresivă, isteria etc.) rezultă din tulburările intrinseci ale metabolismului neuronal şi glial.

Coma poate fi provocată de procese intracraniene – traumatisme cranio-cerebrale (comoţie, contuzie, fracturi), procese inflamatorii (meningite şi meningoencefalite de diferită natură), compresiunea directă a creierului în unele procese expansive ce interesează regiunile importante pentru menţinerea stării de conştiinţă (edemul cerebral regional sau generalizat, tumori cerebrale, abcese, chisturi şi anevrisme), tulburări circulatorii arterio-

venoase şi de lichid cefalorahidian. Toate aceste procese sunt asociate cu un sindrom de hipertensiune intracraniană şi semne de compresiune ale trunchiului cerebral – anizocorie (dimensiuni inegale ale pupilelor) cu midriază (dilatarea pupilei) şi tulburări cardio-respiratorii grave.

În patogenia comelor vasculare cerebrale (hemoragia, ischemia, embolia cerebrală şi encefalopatia hipertensivă) se pronunţă diminuarea debitului sanguin cerebral cu dereglarea ulterioară a metabolismului neuronal sau glial, atât prin deprivarea de oxigen, substraturi energetice şi cofactori metabolici, cât şi prin acumularea de cataboliţi.

Comele secundare pot fi toxice, metabolice sau apar în cadrul bolilor somatice.

Comele toxice exogene sunt provocate de medicamentele cu acţiune depresivă asupra SNC, anestezice, alcool etilic, barbiturice, morfină, atropină, unele toxine endogene, ganglioplezice (fenotiazina), monoxid de carbon şi insecticide.

Din comele toxice endogene fac parte coma hipoglicemică, diabetică, tireotoxică şi mixedemică, suprarenaliană, eclamptică, uremică, hepatică, în insuficienţa respiratorie şi circulatorie.

Coma uremică reprezintă faza clinică terminală a insuficienţei renale. Manifestările ei variate sunt în funcţie de etiologia insuficienţei renale cronice, de gradul de afecţiune renală, de rezistenţa individuală, de eficacitatea terapeutică ş.a. Fiecare din aceşti factori explică predominanţa unuia sau altuia din simptomele, prin care se manifestă coma uremică. În coma uremică prevalează întoxicarea organismului cu produşi azotoşi (uree, creatinină, acid uric), la care se adaugă tulburări grave ale echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic – hiponatriemie, hiperkaliemie, scăderea pH-ului sanguin etc.

Se consideră că responsabile de manifestările clinice ale uremiei ar fi ureea, care se elimină prin intestin şi, sub acţiunea

florei microbiene locale, se transformă în substanțe toxice (carbonatul şi carbamatul de amoniu) şi acțiunea toxică a substanțelor aromatice reținute în organism. Pe lângă retenția de substanțe toxice (autointoxicație) la apariția simptomelor caracteristice sindromului uremic contribuie şi tulburările hidroelectrolitice şi acido-bazice (deshidratarea, hiperhidratarea, acidoza, hiponatriemia, hiperkaliemia). Toate acestea, alterând permeabilitatea membranelor celulare şi modificând structurile intracelulare (mitocondriile, microzomii, ribozomii), perturbează metabolismul enzimatic celular (în special în celulele nervoase, miocardiocite şi eritrocite).

Comele prin tulburări electrolitice se întâlnesc în hiper- şi hiponatriemie, hiper- şi hipokaliemie, acidoză metabolică şi respiratorie, hiper- şi hipomagneziemie, hiper- şi hipocalcemie.

În coma diabetică se instalează un dezechilibru hidroelectrolitic, realizându-se în final o hiperosmie plasmatică, hemoconcentrație accentuată şi deshidratare celulară. Deshidratarea este produsă prin glucozurie şi poliurie şi implică creşterea corpilor cetonici în sânge cu majorarea concentrației radicalilor acizi. Acetoacidoza diabetică asociată tulburărilor hidroelectrolitice determină grave tulburări metabolice la nivelul SNC prin perturbarea echilibrului electrolitic al membranei celulare, prin ieşirea ionilor de potasiu din celulă şi pătrunderea ionilor de sodiu. În patogenia comei diabetice un rol important i se atribuie reducerii consumului de glucoză în țesutul cerebral şi scăderii progresive a consumului de oxigen. S-a sugerat că cetoacidoza prin tulburările ionice şi intumescența mitocondriilor ar împiedica utilizarea glucozei celulare prin dereglarea penetrației ei intramitocondriale. Se presupune, de asemenea, că acumularea corpilor cetonici ar interfera cu metabolismul cerebral prin blocarea competitivă a unor compuşi ai ciclului Krebs. Altă ipoteză încearcă explicarea tulburărilor neurologice din coma diabetică

prin concentrația crescută de acid gama-aminobutiric (GABA), care, în calitate de mediator inhibitor, ar determina o inhibiție directă a transmiterii neuronale.

În comele tireotoxice, în urma măririi consumului celular de oxigen sub acțiunea excesului de catecolamine și tiroxini, se tulbură metabolismul celular cu acidoză și transmineralizare, survin procese patologice celulare (leziuni celulare, distrofie, necroză) cu predominanță în cord și creier (hipotalamus și cortex).

În coma hepatică pe prim-plan se situează hiperaminoacidemia, hiperamoniemia, lactacidemia, alcaloza, hipoxia cerebrală. Acțiunea toxică a amoniacului asupra țesutului nervos s-ar datora blocării acizilor alfa-cetoglutaric, glutamic și sustragerii ATP, necesar altor procese funcționale ale celulei nervoase. Comele hepatice au în patogenia lor intoxicația cu produși ai digestiei intestinale nedetoxicați de către ficat și absorbiți în circulația sistemică, tulburări electrolitice grave, exces de amoniac provenit din proteinele alimentare, aldosteronismul secundar cu tendință spre retenție hidrică și edem cerebral.

Ca mecanism patogenetic al comei în insuficiența respiratorie se particularizează hipoxia și hipercapnia.

Coma eclamptică (toxicoza gravidelor sau pseudouremia) se realizează prin creșterea bruscă a presiunii intracraniene, prin edem cerebral și ischemie, printr-un mecanism de vazoconstricție arterio-venoasă, care duce la stază, creșterea permeabilității vaselor și edem. În acest mod se produce o jenă în circulația lichidului cefalorahidian în regiunea creierului cu tulburări de nutriție a celulelor nervoase. Această formă de comă se accentuează și prin instalarea insuficienței renale.

Evoluția comei parcurge câteva stadii:

a) coma ușoară (superficială, subcomă) – pierderea cunoștinței, însă bolnavul poate fi trezit episodic;

b) coma moderată – lipsa reacției la excitanții algici, apariția reflexelor patologice;

c) coma profundă – pierderea funcțiilor vegetative;

d) coma terminală, depășită cu prăbușirea presiunii arteriale, stop cardiac, moartea; în această comă supraviețuirea poate fi realizată doar prin intermediul resuscitării cardio-respiratorii artificiale.

Manifestările comei. Oricare ar fi etiologia comei aceasta se manifestă printr-un ansamblu de dereglări tipice ale funcțiilor vitale, care include:

a) dereglările funcțiilor SNC: a activității nervoase superioare, a reflexelor necondiționate, a motilității, sensibilității, funcțiilor vegetative;

b) dereglările hemocirculatorii cu hipoperfuzia organelor;

c) dereglările respiratorii cu hipoventilație sau hiperventilație;

d) insuficiența renală;

e) insuficiența hepatică;

f) dereglări endocrine;

g) dereglări metabolice.

Corecția patogenetică se efectuează în funcție de etiologia și patogenia comei și include:

a) dezintoxicația (hemodializa, hemosorbția, enterosorbția, diuretice);

b) deshidratarea (manitol, sorbitol);

c) administrarea sedativelor, hipotermia craniului;

d) restabilirea hemocirculației sistemice și cerebrale;

e) oxigenoterapia;

f) lichidarea acidozei și alcalozei.

Consecință a comei cerebrale terminale este decesul cerebral.

Decesul cerebral este starea caracterizată prin pierderea ireversibilă a funcțiilor cerebrale corticale, subcorticale şi ale trunchiului cerebral cu sistarea consecutivă a controlului asupra centrilor funcțiilor vitale şi absența activării cortexului cerebral prin căile reticulare ascendente. Evident, decesul cerebral antrenează moartea organismului.

27. Dishomeostaziile termice

Homeotermia reprezintă menținerea temperaturii constante a corpului şi este asigurată de activitatea centrilor nervoşi de termoreglare şi a sistemelor efectoare prin menținerea echilibrului dintre termogeneză şi termoliză.

Dishomeostaziile termice se manifestă prin hipertermie şi hipotermie generală.

Hipertermia reprezintă un proces patologic integral la animalele homeoterme şi la om ca urmare a tulburării echilibrului dintre termogeneză şi termoliză şi caracterizat prin predominarea absolută sau relativă a termogenezei şi prin creşterea temperaturii corpului mai sus de 37°C.

Cauzele hipertermiei sunt ridicarea temperaturii mediului ambiant, intensificarea proceselor de termogeneză şi reducerea capacității organismului de cedare a căldurii.

Patogenia hipertermiei constă în instalarea dezechilibrului termoreglării cu predominarea absolută sau relativă a termogenezei asupra termolizei. Sunt posibile cel puțin trei variante de dezechilibru al termoreglării: aportul excesiv de căldură din ambianță şi termoliza relativ insuficientă pentru cedarea surplusului de căldură; termogeneza absolut mărită şi termoliza relativ insuficientă; reducerea absolută a termolizei cu nivel normal de termogeneză.

Stadiile hipertermiei. Hipertermia parcurge în evoluția sa două stadii esențiale: stadiul de compensare cu păstrarea home-

ostaziei termice şi stadiul de decompensare cu hipertermie propriu-zisă.

Stadiul de compensare reprezintă intervalul de timp din momentul acţiunii factorilor etiologici şi includerii mecanismelor de adaptare a organismului. Strategia reacţiilor adaptative constă în limitarea termogenezei şi sporirea termolizei.

Limitarea termogenezei se efectuează prin inhibiţia parţială a proceselor nervoase şi a secreţiei endocrine cu inhibiţia consecutivă a funcţiilor organismului şi a proceselor metabolice catabolice (exotermice).

Intensificarea termolizei se efectuează prin mai multe reacţii. În perioada compensatorie are loc mărirea debitului sanguin periferic prin dilatarea vaselor periferice, ceea ce conduce la creşterea de zeci de ori a termolizei prin conductibilitate şi iradiere. În acelaşi timp, la egalarea temperaturii aerului atmosferic cu temperatura corpului, cedarea căldurii prin conducere sau iradiere încetează. În aceste condiţii unica cale de cedare a căldurii rămâne creşterea debitului sudoral concomitent cu reducerea importantă a concentraţiei clorurii de sodiu în sudoare, ceea ce preîntâmpină pierderile considerabile de săruri şi eventualele dishomeostazii electrolitice, care pot deveni mai periculoase pentru organism decât hipertermia. La evaporarea unui gram de apă se consumă cca 580 calorii, iar luând în considerare volumul maxim al sudoraţiei timp de 24 de ore egal cu 10–12 litri, devine clară importanţa şi eficacitatea acestui mecanism al termolizei. În acelaşi timp, creşterea umidităţii aerului atmosferic până la 100% întrerupe şi acest mecanism al termolizei, ceea ce conduce la tulburări ale homeostaziei termice.

Stadiul de decompensare sau hipertermia propriu-zisă survine la epuizarea treptată şi insuficienţa reacţiilor adaptative şi se caracterizează prin dezechilibrul termic – predominarea termogenezei asupra termolizei şi ridicarea temperaturii corpului.

Astfel stadiul de decompensare se caracterizează nu numai prin ridicarea temperaturii corpului (şocul termic), ci şi prin grave tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic de pe urma supraîncordării mecanismelor termolizei – a secreţiei sudoripare şi hiperventilaţiei pulmonare.

Hipertermia începe o dată cu creşterea temperaturii corpului şi este consecinţă a epuizării şi prăbuşirii mecanismelor de termoreglare. În aceste condiţii au loc un şir de modificări succesive, cum ar fi creşterea temperaturii pielii, vasodilataţia, creşterea transpiraţiei urmate de intensificarea pierderii căldurii prin convecţie, iradiere şi evaporare. În acelaşi timp, dilatarea excesivă a vaselor periferice poate evolua în colaps vasomotor, sincope de căldură, edem de căldură, considerabile pierderi hidrosaline cu deshidratare şi grave tulburări electrolitice.

Sincopa de căldură reprezintă un accident caracterizat prin pierderea cunoştinţei, determinată de micşorarea bruscă a presiunii arteriale pe fundal de vasodilatare excesivă sau colaps vascular.

Edemul de căldură localizat preponderent în membrele inferioare apare ca rezultat al suprasolicitării termolizei, tulburărilor vasomotorii şi dilatării vaselor tegumentelor, al dereglării bilanţului hidroelectrolitic şi nu în ultimul rând aportului crescut de apă şi sare.

Deshidratarea organismului în hipertermii survine în cazul, în care volumul pierderilor lichidiene prin transpiraţie abundentă şi îndelungată depăşesc volumul aportului hidric. Ca urmare a deshidratării iniţial apare oliguria compensatorie şi numai în cazul când aceasta devine insuficientă pentru restabilirea echilibrului hidric scade volumul lichidului interstiţial cu creşterea concomitentă a osmolarităţii, ieşirea apei din celule – survine deshidratarea hiperosmolară, care se manifestă prin sete, obosea-

lă, ameţeli, oligurie, pirexie, iar în stadiile avansate – prin delir şi moarte.

O importanţă deosebită în patogenia hipertermiei aparţine pierderilor saline şi *tulburărilor electrolitice* care de asemenea survin în cazul, în care pierderile de săruri depăşesc aportul acestora. Deşi prin transpiraţie se pierde uşor şi sodiul, şi potasiul, totuşi hiponatriemia este principala tulburare electrolitică cu scăderea osmolarităţii lichidului extracelular, deshidratare extracelulară şi hiperhidratare intracelulară. În consecinţă apar manifestări specifice perturbărilor hidrice şi electrolitice cum ar fi oboseala, cefalea, crampele musculare, greţurile, voma, spasmul piloric, atonia gastrointestinală cu reducerea absorbţiei apei din tubul digestiv.

Crampele musculare se caracterizează prin spasme dureroase ale muşchilor scheletici, iar patogenia lor constă în pierderea apei extracelulare, hipovolemie (până la 50% din volumul sângelui circulant), hemoconcentraţie, tulburări microhemocirculatorii, hipotensiune arterială şi în final se instalează insuficienţa circulatorie însoţită deseori de sincope. În condiţii de hipovolemie şi hipotensiune survine insuficienţa renală cu retenţie azotată, creşterea concentraţiei ureei în sânge, care mai este agravată şi de hemoconcentraţie. Astfel, în urma pierderilor lichidiene prin transpiraţie şi ulterior prin vomă se tulbură funcţia renală, apare hiperazotemia, care agravează şi mai mult fenomenele dispeptice.

Un alt factor patogenetic important al stadiului de decompensare este *anhidroza* – lipsa sudoraţiei în ambianţă caldă. Ea survine ca rezultat al epuizării procesului sudoral şi deshidratării critice, incompatibile cu viaţa. Anhidroza determină creşterea necontrolată a temperaturii corpului, care conduce la şoc termic, comă şi moarte.

Şocul termic se caracterizează prin grave tulburări cerebrale şi absenţa sudoraţiei, consecinţă a prăbuşirii mecanismelor de termoreglare, creşterii temperaturii corpului şi autoîntreţinerii hipertermiei (41–42°C). Astfel, şocul termic este condiţionat de pierderile hidrice şi saline, epuizarea şi întreruperea procesului sudoral, ceea ce menţine temperatura crescută a corpului. Instalarea şocului termic este favorizată de anumiţi factori, cum ar fi îmbrăcămintea călduroasă neadecvată temperaturii mediului, muncă fizică intensă în încăperi închise cu temperatură ridicată, temperatura crescută a aerului atmosferic, expuneri îndelungate la acţiunea razelor solare, presiunea şi umiditatea crescută a aerului, lipsa curenţilor de aer etc. Şocul termic apare mai des pe fundalul suprasolicitării fizice, deoarece în activitate musculară intensă se produc cantităţi importante de căldură suplimentară. Alţi factori endogeni favorizanţi şocului termic sunt obezitatea, vârsta înaintată, alcoolismul, afecţiunile cardiace, respiratorii, hepatice, intoxicaţiile cronice.

Consecinţele hipertermiei sunt procesele patologice celulare (leziuni celulare, necroza celulară), procesele patologice integrale (dishidrii, dishomeostazii electrolitice, insuficienţa circulatorie, şocul, insuficienţa respiratorie, coma, moartea organismului).

Hipotermia reprezintă un proces patologic integral caracterizat prin tulburarea termoreglării şi micşorarea temperaturii corpului sub 36,5°C. În general se disting trei grupe de stări hipotermice: hipotermia patologică, consecinţă a acţiunii îndelungate a temperaturii scăzute a mediului; hipotermia medicală, indusă în scopuri terapeutice, anestezice sau chirurgicale; hipotermia fiziologică, ce apare în cursul sezonului rece la o serie de mamifere. Hipotermia poate surveni prin reducerea considerabilă a termogenezei, prin intensificarea termolizei sau prin ambele meca-

nisme, însă în toate cazurile termoliza predomină absolut sau relativ asupra termogenezei.

Termogeneza se reduce în caz de imobilizare, în special la bolnavii cu regim strict la pat, iar la copiii mici şi la bătrâni termoreglarea imperfectă cu hipotermia poate surveni chiar şi în timpul somnului. În cazuri patologice hipotermia prin reducerea termogenezei se instalează în şoc traumatic, hemoragii masive, boli infecţioase (dizenteria), boli cronice îndelungate cu stări carenţiale şi grave tulburări metabolice (inaniţie, diabet grav, mixedem, insuficienţă renală, hepatică), leziuni ale sistemului nervos însoţite de tulburări vasomotorii importante sau de paralizii. Intensificarea termolizei cu reducerea concomitentă a termogenezei contribuie la scăderea bruscă a temperaturii până la valori incompatibile cu viaţa. Astfel se întâmplă în surmenaj, epuizare fizică, distrofie alimentară. Hipotermia survenită în stare de ebrietate se explică prin faptul că alcoolul dilată vasele periferice şi inhibă funcţia centrului termoreglator.

Hipotermia patologică în cele mai dese cazuri este consecinţă a intensificării termolizei pe fundalul termogenezei iniţial normale, de exemplu în cazul temperaturii scăzute şi umidităţii sporite a aerului atmosferic, vântului puternic, îmbrăcămintei neadecvate temperaturii scăzute ş.a.

În evoluţia hipotermiei patologice se disting două perioade: stadiul de compensare şi stadiul de decompensare.

Stadiul de compensare se caracterizează prin menţinerea temperaturii corpului în limitele normei datorită reacţiilor de compensare, care condiţionează restructurarea termoreglării. În varietatea de mecanisme adaptative în primul rând se includ mecanismele de termoreglare fizică orientate spre limitarea termolizei. Astfel, spasmul vaselor periferice şi reducerea debitului sanguin periferic diminuează cedarea de căldură prin conducere, convecţie şi iradiere. Reducerea considerabilă a debitului san-

guin periferic scade semnificativ temperatura pielii şi a ţesuturilor subcutanate, ceea ce poate provoca diverse tulburări metabolice, hiperpermeabilitate vasculară şi celulară, deshidratare intracelulară, degerături cu distrucţia mecanică a ţesuturilor. În condiţiile temperaturii scăzute a tegumentelor se întrerupe procesul sudoral şi respectiv evaporarea. În plus, la animale piloerecţia asigură formarea unui strat termoizolant de aer, ce limitează considerabil termoliza. La om această reacţie s-a păstrat în formă rudimentară ("piele de găină"). O altă reacţie este menţinerea unei poziţii specifice («poza embrionului», «ghem»), care reduce termoliza prin micşorarea suprafeţei corpului expuse mediului ambiant.

La o acţiune mai intensă sau mai îndelungată a frigului se includ şi mecanismele termoreglării chimice asigurate de modificările neuroumorale şi orientate spre intensificarea termogenezei. În consecinţă creşte tonusul muscular, apare frisonul, ce asigură o termogeneză mai intensă; se intensifică secreţia adrenalinei de către medulosuprarenale şi consecutiv creşte glicogenoliza în ficat şi muşchi; glucocorticoizii stimulează neoglucogeneza şi astfel creşte nivelul glucozei în sânge, sporeşte consumul de oxigen; hormonii tiroidieni decuplează oxidarea de fosforilare, ce determină eliberarea energiei în formă de căldură. Deşi decuplarea oxidării de fosforilare provoacă o încălzire rapidă a organismului, ea nu poate asigura adaptarea îndelungată la frig, deoarece se reduce formarea macroergilor şi asigurarea cu energie a proceselor metabolice. La epuizarea reacţiilor compensatorii mecanismele de termoreglare devin incapabile de a mai asigura homeostazia termică, temperatura corpului începe să scadă, deşi consumul de oxigen iniţial rămâne intens şi numai la etapa avansată a hipotermiei intensitatea metabolismului scade paralel cu temparatura corporală.

Stadiul de decompensare se caracterizează prin scăderea treptată a temperaturii în pofida faptului că mecanismele termoreglatorii sunt încordate la maxim. Astfel, scăderea temperaturii bazale până la 30–32°C la om este însoțită de tulburări funcționale grave, dar încă reversibile: dispnee, intensificarea activității cardiace, creşterea presiunii arteriale şi vitezei de circulație, frison şi supraîncordare metabolică. Pe măsura scăderii temperaturii scade frecvența şi forța contracțiilor cardiace, în timp ce presiunea arterială rămâne înaltă, grație vasoconstricției şi rezistenței periferice crescute, viteza torentului sanguin se reduce considerabil. Se reduce frecvența şi amplitudinea mişcărilor respiratorii, apare somnolența, mişcările voluntare sunt stinghere, iar ulterior dispare frisonul, treptat se instalează o rigiditate musculară, individul pierde cunoştința, reflexele pupilare şi periferice sunt diminuate. Dacă temperatura scade mai jos de 26°C, se inhibă toate funcțiile vitale ale organismului: metabolismul energetic se reduce la minim, se tulbură activitatea cardiacă din cauza fibrilației, respirația devine superficială şi periodică, survine hipoxia, scade tonusul muscular, dispar reflexele spinale. Moartea survine în urma întreruperii respirației.

Consecințele hipotermiei sunt procesele patologice celulare şi tisulare (leziuni celulare hipoxice, hipoenergetice, hipotermice, necroza celulară, inflamația), procesele patologice integrale (insuficiența circulatorie, insuficiența respiratorie, şocul, coma, moartea organismului).

27. Şocul

Şocul reprezintă un proces patologic tipic integral caracterizat prin hipoperfuzie persistentă generalizată cu anoxie, subnutriție, leziuni celulare şi insuficiența organelor vitale.

Stadiul de decompensare se caracterizează prin scăderea treptată a temperaturii în pofida faptului că mecanismele termoreglatorii sunt încordate la maxim. Astfel, scăderea temperaturii bazale până la 30–32°C la om este însoțită de tulburări funcționale grave, dar încă reversibile: dispnee, intensificarea activității cardiace, creşterea presiunii arteriale şi vitezei de circulație, frison şi supraîncordare metabolică. Pe măsura scăderii temperaturii scade frecvența şi forța contracțiilor cardiace, în timp ce presiunea arterială rămâne înaltă, grație vasoconstricției şi rezistenței periferice crescute, viteza torentului sanguin se reduce considerabil. Se reduce frecvența şi amplitudinea mişcărilor respiratorii, apare somnolența, mişcările voluntare sunt stinghere, iar ulterior dispare frisonul, treptat se instalează o rigiditate musculară, individul pierde cunoştința, reflexele pupilare şi periferice sunt diminuate. Dacă temperatura scade mai jos de 26°C, se inhibă toate funcțiile vitale ale organismului: metabolismul energetic se reduce la minim, se tulbură activitatea cardiacă din cauza fibrilației, respirația devine superficială şi periodică, survine hipoxia, scade tonusul muscular, dispar reflexele spinale. Moartea survine în urma întreruperii respirației.

Consecințele hipotermiei sunt procesele patologice celulare şi tisulare (leziuni celulare hipoxice, hipoenergetice, hipotermice, necroza celulară, inflamația), procesele patologice integrale (insuficiența circulatorie, insuficiența respiratorie, şocul, coma, moartea organismului).

27. Şocul

Şocul reprezintă un proces patologic tipic integral caracterizat prin hipoperfuzie persistentă generalizată cu anoxie, subnutriție, leziuni celulare şi insuficiența organelor vitale.

În stare de repaus circulația sanguină se caracterizează printr-un anumit debit cardiac și debit sanguin în organe. Debitul cardiac reprezintă volumul total de sânge propulsat de fiecare ventricul (drept sau stâng) timp de 1 minut și se calculează prin înmulțirea volumului sistolic (egal la omul matur cu cca 80 ml) la frecvența contracțiilor cardiace (cca 70 pe minut). Astfel calculat debitul cardiac normal la adulți în repaus este egal cu cca 5.600 ml sânge pe minut.

Perfuzia organelor cu sânge este caracterizată prin debitul sanguin de organ, care reprezintă volumul de sânge propulsat prin fiecare organ timp de 1 minut.

Debitul cardiac este distribuit neuniform pentru diferite organe, în funcție directă de necesitățile reale ale acestora. Astfel, pentru funcționarea normală a organelor perfuzia și consumul de oxigen pe minut în repaus trebuie să constituie:

Organele splanhnice	**1400 ml sânge/min**	**58 ml oxigen/min**
Rinichi	1100	16
Creier	750	46
Cord	250	27
Mușchi	1200	70
Piele	500	5
Restul organelor	600	12

Micșorarea perfuziei mai jos de valorile menționate – hipoperfuzia – conduce la micșorarea aportului de oxigen (hipoxie) și substanțe nutritive (hiponutriția) către organe și la evacuarea insuficientă a deșeurilor catabolice din organe. Or, consecințele directe ale hipoperfuziei sunt *hipoxia, hiponutriția și hipoenergogeneza, acumularea în organe a deșeurilor metabolice cu acidoză metabolică.*

Pentru fiecare organ există valori critice ale volumului perfuziei, concentrației de oxigen, de substanțe nutritive și de deșeuri catabolice. Fluctuațiile acestor parametri în afara limitelor admisibile devin incompatibile cu viața și conduc la leziuni celulare. De menționat că aceste valori critice homeostatice sunt concrete pentru fiecare organ, existând o ierarhie a rezistenței organelor față de acești factori. Astfel, cele mai vulnerabile la deficitul de oxigen și substanțe nutritive sunt creierul, miocardul, rinichii, ficatul, pancreasul, intestinele etc. Micșorarea treptată a perfuziei conduce la dereglarea funcțiilor organelor vitale

cu instalarea *insuficienței poliorganice,* ceea ce și constituie în sumă șocul.

Etiologia și patogenia șocului. Factorii etiologi ai șocului (factorii șocogeni) sunt foarte numeroși și se clasifică în conformitate cu efectul patogenetic principal, prin care aceștia provoacă hipoperfuzia organelor vitale.

Din factorii etiologici ai șocului fac parte:

a) factorii hipovolemici – provoacă hipoperfuzie prin micșorarea volumului sângelui circulant (hemoragie, deshidratare, edeme masive, hidropizie, sechestrarea sângelui în anumite regiuni vasculare);

b) factorii cardiogeni – provoacă hipoperfuzie prin afectarea funcției de pompă a cordului (infarct miocardic, fibrilația ventriculară), împiedică umplerea diastolică (tamponada cordului), dereglarea ritmului cardiac (tahicardie, blocade);

c) factorii vasogeni, vasoplegici – provoacă vasoparalizie și hipoperfuzie prin afectarea primordială a vaselor sanguine cu diminuarea tonusului vascular (endotoxine bacteriene, substanțe biologic active endogene, toxine exogene); diminuarea tonusului vascular conduce la scăderea presiunii arteriale, la micșorarea vitezei de circulație a sângelui și, în final, la hipoperfuzie;

d) factorii reohemodinamici – provoacă hipoperfuzie prin deteriorarea proprietăților de curgere a sângelui (mărirea vâscozității sângelui, agregarea, aglutinarea, coagularea sângelui, formarea de sludge etc.), mărirea rezistenței circulației, micșorarea vitezei lineare și volumetrice a sângelui cu hipoperfuzie consecutivă.

Or, mecanismul general, prin care numeroși factori etiologici provoacă șocul este diminuarea hemocirculației cu instalarea a patru factori patogenetici principali – *hipoperfuzia, hipoxia, hiponutriția* și *hiperconcentrația de cataboliți* care și de-

termină leziunile celulare cu manifestările nespecifice şi specifice ale acestora în conformitate cu organul lezat.

Aşadar, şocul reprezintă o îmbinare inseparabilă de dereglări generale primare hemocirculatorii ca efect al acţiunii factorului şocogen plus leziuni celulare drept consecinţă a localizării proceselor patologice discirculatorii şi plus efecte patologice generale secundare ca efect al generalizării leziunilor celulare conform schemei prezentate:

factorul etiologic şocogen ⇒ dishomeostazii generale ⇒ leziuni celulare ⇒ dishomeostazii generale.

Reverberarea (repetarea în cerc închis) acestor procese de cauză-efect conduce la închiderea de cercuri vicioase, escaladarea efectelor patologice până la moartea organismului.

Succesiunea proceselor patogenetice la acţiunea factorilor şocogeni este diferită.

Factorii hipovolemici micşorează volumul sângelui circulant şi consecutiv antrenează: micşorarea returului venos spre inimă ⇒ micşorarea umplerii diastolice a ventriculelor ⇒ micşorarea volumului sistolic ⇒ micşorarea debitului cardiac ⇒ micşorarea presiunii arteriale ⇒ micşorarea vitezei de circulaţie a sângelui ⇒ hipoperfuzia organelor.

Factorii cardiogeni iniţiază acelaşi lanţ de procese patogenetice prin micşorarea volumului sistolic.

Factorii vasogeni dilată vasele sanguine, creând o disproporţie dintre capacitatea mărită a vaselor sanguine şi volumul de sânge devenit insuficient pentru menţinerea presiunii arteriale în aceste condiţii. În consecinţă scade presiunea arterială, scade returul venos spre inimă, iar în final scade şi perfuzia organelor.

Factorii reohemodinamici modifică proprietăţile de curgere a sângelui şi rezistenţa circulaţiei, care devine de neînvins pentru gradientul de presiune existent, ceea ce conduce la hipoperfuzia organelor.

Manifestările şocului. În tabloul şocului se evidenţiază cert modificări generalizate şi localizate. De rând cu stările generale, care au provocat şocul (hipovolemia, insuficienţa cardiacă, insuficienţa vasculară, dereglări hemoreologice), se asociază şi dereglările hemocirculaţiei, respiraţiei externe, homeostaziei sângelui, dereglări ale metabolismului, dishidroze, dezechilibrul acido-bazic, dezechilibrul termic. La nivel de organe are loc hipoxia celulară, hiponutriţia celulară, acumularea de metaboliţi intermediari, acidoza celulară, leziunile celulare – leziuni membranare, mitocondriale, lizozomale, leziuni ale reticulului endoplasmatic şi aparatului Golgi, distrofii celulare, necroza, inflamaţia.

Reacţiile compensatorii. Ca răspuns la dishomeostaziile survenite la acţiunea factorului şocogen sunt declanşate numeroase reacţii compensatorii. Reacţiile compensatorii în şoc poartă caracter diferit în cele două perioade ale şocului – perioada erectilă şi perioada torpidă.

În majoritatea formelor de şoc, cu excepţia şocului hemoragic, în perioada erectilă are loc excitaţia generalizată a sistemului nervos central şi a porţiunii simpatice ale sistemului nervos vegetativ. Hipotensiunea arterială, factor patogenetic cardinal pentru şoc, diminuează acţiunea asupra baroreceptorilor din patul vascular şi iniţiază excitarea sistemului nervos simpatic, hipersecreţia de catecolamine de către medulosuprarenale, hipercatecolaminemia. Consecinţă a acestor reacţii compensatorii este spasmul microvaselor dotate cu alfa-adrenoreceptori – organele splanhnice, pielea, rinichii. Totodată vasele dotate cu beta- adrenoreceptori din creier, miocard, circuitul mic nu sunt supuse vasoconstricţiei. În consecinţă survine centralizarea circulaţiei sanguine cu redistribuirea sângelui în favoarea organelor vitale şi sacrificarea alimentaţiei organelor non-vitale. Concomitent se intensifică şi efectele pozitive cardiogene ino-, batmo- şi crono-

trope ale substanțelor adrenomimetice, rezultând tahicardia menită să asigure debitul cardiac în condițiile volumului sistolic micşorat.

Consecutiv excitației sistemului simpatic este inițiată şi reacția stres cu activarea axei hipotalamus – adenohipofiză – corticosuprarenale şi hipersecreția de corticoliberină, corticotropină şi glucocorticoizi.

Hipoperfuzia şi ischemia rinichilor conduce la activarea sistemului renină-angiotensinogenă-aldosteron cu constricția microvaselor periferice şi hipersecreția de aldosteron, reabsorbția intensă a sodiului din urina primară, hipernatriemie şi hiperosmolaritatea plasmei sanguine. Hiperosmolaritatea excită celulele hipotalamice osmosensibile, ceea ce conduce la hipersecreția de vasopresină cu acțiune antidiuretică, vizând reținerea în organism a apei, menținerea volemiei şi homeostaziei osmotice.

Hipoxemia declanşează intensificarea respirației cu hiperventilație, cu arteriolizarea optimă a sângelui în circulația pulmonară.

Penuria de oxigen în celulele consumatoare comutează metabolismul de la mecanismele aerobe la cele anaerobe, ceea ce asigură celula, deşi pe un timp scurt, cu energia necesară.

Toate reacțiile compensatorii cu semnificație biologică pozitivă vizând menținerea vieții în condițiile extremale conțin, însă, şi fenomene potențial nefavorabile, care inițiază sau aprofundează şocul. Astfel, hipercatecolaminemia persistentă, deşi acționează preponderent în organele non-vitale, provoacă în acestea vasoconstricție cu hipoxie şi chiar leziuni celulare hipoxice. Hipoxia organelor se manifestă nespecific prin mărirea permeabilității peretelui vascular, leziuni celulare hipoxice cu toate consecințele, eliberarea de potasiu în spațiul intercelular şi consecutiv în sânge, intensificarea proceselor metabolice anaerobe cu acumularea de acid lactic în celulă (acidoza celulară) şi

în sânge (hiperlactacidemia). Hipoxia tisulară conduce la eliberarea din mastocite a histaminei şi serotoninei, care compromit acţiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor, măresc permeabilitatea vaselor şi intensifică filtraţia lichidului intravascular şi proteinelor serice în interstiţiu. Acţiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor este şi mai mult anihilată de acidoza tisulară – în consecinţă microvasele precapilare, care sunt cele mai sensibile la acţiuni adrenergice, se dilată, în timp ce vasele postcapilare, mai puţin sensibile la acţiunea catecolaminelor, rămân spasmate. Relaxarea sfincterelor precapilare concomitent cu spasmul persistent al sfincterelor postcapilare rezultă supraumplerea capilarelor cu sânge, care nu poate să se scurgă prin sfincterul postcapilar spasmat, ceea ce măreşte presiunea hidrostatică, intensifică procesele de filtrare a lichidului din vase în interstiţiu – are loc sechestrarea sângelui în capilare ("hemoragie intracapilară") şi a lichidului transvazat în spaţiul interstiţial, ceea ce aprofundează hipovolemia. În aşa mod se închide cercul vicios hipovolemie – sechestrarea sângelui – hipovolemie, iar centralizarea circulaţiei este succedată de decentralizare.

Intensificarea proceselor metabolice anaerobe, de rând cu generarea de energie necesară celulelor, conduce la acumularea acidului lactic şi la leziuni celulare acidotice, activarea proteazelor lizozomale cu intensificarea proceselor de autoliză celulară.

Hiperventilaţia antrenează eliminarea în exces a dioxidului de carbon şi asocierea la acidoza metabolică produsă de acidul lactic a alcalozei respiratorii produsă de deficitul de acid carbonic.

Hipersecreţia de aldosteron reţine sodiul în sânge şi interstiţiu. Ulterior ionii de sodiu pătrund în celulele cu permeabilitatea membranară compromisă, provocând hiperosmolaritate şi hiperhidratare intracelulară, intumescenţă şi leziuni mecanice ale celulelor. Vasopresina intensifică reabsorbţia apei în tubii colectori

renali (oligo-anuria), contribuind la reținerea în organism a substanțelor catabolice cu intoxicație nefrogenă.

Suma dishomeostaziilor primare şi secundare rezultă hipoperfuzia critică a organelor tradusă prin procese patologice celulare – leziuni celulare, distrofii, necroză. Manifestarea proceselor patologice în organe este în conformitate cu funcțiile dereglate ale acestora.

În sistemul nervos central, la nivel de neuron, hipoxia şi penuria de energie provoacă dereglarea proceselor nervoase cu prevalența inhibiției depolarizante, dezechilibrul vegetativ cu predominarea tonusului simpatic urmată de paralizia acestui compartiment vegetativ (simpaticoplegia).

În sistemul cardiovascular pe lângă dereglările circulației sanguine enumerate (hipovolemie, debitul sistolic şi cardiac micşorat, hipotensiune arterială, tahicardie), paralizia sfincterului precapilar concomitent cu spasmul sfincterelor precapilare provoacă sechestrarea lichidului în așa-numitul „al treilea spațiu", survine "decentralizarea hemodinamicii" şi în plus grave dereglări în cord – hiperemia venoasă, staza capilară, alterarea hipoxică şi acidotică a miocardului, insuficiență cardiacă.

Reacțiile aparatului respirator se traduc prin dispnee, respirație frecventă şi superficială, respirație periodică, hipocapnie, alcaloza respiratorie în asociație cu acidoza metabolică.

Procesele patologice în rinichi constau în micşorarea filtrației glomerulare şi alterarea hipoxică a epiteliocitelor renale cu insuficiență renală.

Hipoperfuzia şi hipoxia ficatului se soldează cu leziunea hepatocitelor, diminuarea funcțiilor metabolice hepatice – hipoprotrombinemie, hipoalbuminemie, intensificarea proceselor glicogenolitice şi glicolitice, epuizarea rezervelor de glicogen, acidoză, diminuarea sintezei de uree cu acumularea amoniacului, hi-

perbilirubinemie, compromiterea funcției de barieră a ficatului şi autointoxicație.

Afecțiunile intestinale se manifestă prin leziuni hipoxice ale epiteliului intestinal, mărirea permeabilității peretelui intestinal, absorbția abundentă în sânge a substanțelor intermediare şi a metaboliților microbieni, în special a endotoxinelor bacteriilor gram-negative, cu activarea mediatorilor inflamatori, leziuni directe vasculare şi celulare – astfel în asociație cu insuficiența hepatică survine autointoxicația intestinală.

În şoc au loc şi leziuni celulare în pancreas cu autoactivarea enzimelor pancreatice, autoliza pancreasului, eliberarea în sânge a enzimelor pancreatice şi efectul generalizat al acestora – colaps.

În sânge are loc hemoconcentrație cu creşterea hematocritului şi vâscozității, modificări hemoreologice – agregarea celulelor, formarea de sludge, hemocoagularea până la CID (coagularea intravasculară diseminată). Din modificările biochimice ale sângelui cele mai esențiale sunt: hipercatecolaminemia, hiperenzimemia, hipoglicemia, hiperlactacidemia, hiperamoniemia, hiperazotemia, hiperaminemia, hiperkaliemia, activarea sistemului kininic.

Repetarea perpetuă a ciclurilor de generalizare-localizare a proceselor patologice conduce la aprofundarea şocului şi la tranziția în şoc ireversibil. Debordarea şocului după limitele reversibilității survine la instalarea leziunilor celulare. Or, gradul leziunilor celulare survenite în şoc sunt şi reperele demarcaționale dintre şocul reversibil şi cel ireversibil. Ireversibilitatea şocului este condiționată de leziuni ale vaselor sanguine, epuizarea rezervelor energetice, coagularea intravasculară a sângelui, leziuni celulare, necroza şi autoliza celulară. Volumul masiv al leziunilor celulare ireversibile, insuficiența funcțională poliorganică ex-

plică letalitatea înaltă de pe urma şocului şi necesitatea corecţiei dereglărilor funcţionale până la tranziţia la faza ireversibilă.

Consecinţele şocului sunt grave. Fără corecţie şocul are tendinţă spre progresare în direcţia ireversibilităţii, ceea ce ameninţă viaţa şi poate conduce la moartea organismului.

28. Moartea organismului

Ştiinţa, care se ocupă cu studierea procesului de murire a organismului, se numeşte *tanatologie,* iar totalitatea mecanismelor de tranziţie de la viaţă la moarte constituie *tanatogeneza.* Tanatogeneza generală – legităţile şi mecanismele tipice de murire comune pentru toate cazurile – este un compartiment al fiziopatologiei. Tanatogeneza specială – specificul procesului de murire în funcţie de factorul patogen, nozologie, particularităţile organismului – este prerogativa disciplineor clinice.

Tanatologia are multiple aspecte: filozofice, teologice, biologice, medicale. Pentru medic prezintă interes profesional cunoaşterea cauzelor, care conduc la moarte, cunoaşterea legităţilor de tranziţie de la viaţă la moarte şi modificările consecutive ale funcţiilor sistemelor organismului, făcând astfel posibilă monitorizarea procesului de murire prin înregistrarea indicilor clinici şi paraclinici, demarcaţia stărilor reversibile de cele ireversibile, corecţia dereglărilor survenite pe parcursul procesului de murire în scopul reîntoarcerii la viaţă.

Moartea organismului, antipodul vieţii, evoluţia firească a vieţii din punct de vedere biologic reprezintă *sistarea persistentă a activităţii integrative a sistemului nervos central cu dezintegrarea consecutivă a organismului, sistemelor, organelor, celulelor*, ceea ce se finisează cu transformarea materiei vii în materie moartă.

Cauzele morții. Factorii tanatogeni sunt factorii patogeni care afectează irecuperabil creierul sau sistemele vitale ale organismului cu instalarea insuficienței funcționale absolute.

Patogenia generală a morții. Veriga principală patogenetică a morții este sistarea persistentă a activității sistemului nervos central și dezintegrarea funcțională și structurală a organismului, sistemelor, organelor și celulelor.

Luând în considerare interdependența dintre activitatea integrativă a sistemului nervos și rolul altor sisteme vitale ale organismului în menținertea activității sistemului nervos central (respirația, circulația, nutriția, homeostazia), procesul de murire (sistarea activității nervoase) poate fi inițiat fie prin afecțiunea directă primară a SNC, fie prin afecțiunea primară a sistemelor vitale de menținere a activității nervoase. În ambele variante, însă, se includ reciproc atât dereglările activității nervoase, cât și dereglările funcțiilor sistemelor vitale ale organismului amplificându-se și aprofundându-se reciproc, generând cercuri vicioase, ajungând până la punctul de ireversibilitate cu evoluție vertiginoasă spre dezintegrarea organismului.

Astfel procesul de murire poate parcurge două piste patogenetice:

1) alterarea primară a sistemului nervos central $\Rightarrow$ insuficiența activității nervoase (coma) $\Rightarrow$ dereglări neurogene ale sistemelor vitale $\Rightarrow$ insuficiența sistemelor vitale (insuficiența endocrină, respiratorie, circulatorie, hepatică, renală) $\Rightarrow$ dishomeostazei generale $\Rightarrow$ alterarea secundară a sistemului nervos central $\Rightarrow$ etc.;

2) alterarea primară a sistemelor vitale $\Rightarrow$ insuficiența sistemelor vitale (insuficiența endocrină, respiratorie, circulatorie, hepatică, renală) $\Rightarrow$ dishomeostazii generale $\Rightarrow$ alterarea secundară a sistemului nervos central $\Rightarrow$ insuficiența activității ner-

voase (coma) ⇒ dereglări neurogene secundare ale sistemelor vitale ⇒ etc.

Din dereglările funcțiilor vitale importanță tanatogenă are insuficiența endocrină, respiratorie, circulatorie, hepatică, renală, care modifică parametrii homeostatici ai mediului intern spre valori critice absolut insuficiente pentru menținerea activității nervoase. Cunoașterea acestor parametri are și importanță practică, fiind puncte de reper pentru corecția dishomeostaziilor survenite. Astfel, pentru menținerea activității nervoase creierul necesită următoarele condiții: temperatura 32–42C^0, pH 7,2–7,6, concentrația glucozei în sânge nu mai puțin de 3,5 mmol/l, presiunea osmotică a plasmei 300 mosm/l (miliosmoli pe litru), conținutul oxigenului nu mai jos de 18,1 ml în 100 ml de sânge (ml/100ml), aportul de oxigen 520–720 ml/min/m^2 (mililitri pe minut pentru 1 m^2 de suprafață corporală), debitul sanguin cerebral nu mai mic de 15% din debitul sistolic la o presiune de perfuzie cel puțin de 60 mm Hg, cantitatea de lactat nu mai mare de 4 mEq/l (microechivalenți pe litru), concentrația amoniacului, ureei, toxinelor endogene și exogene la valori fiziologice. De menționat că dishomeostaziile nocive pentru creier pot fi rezultatul afecțiunii primare a creierului cu dereglarea graduală a activității nervoase și a funcțiilor vitale ale organismului.

În practica clinică este acceptată periodizarea morții conform indicilor clinici și reversibilității procesului de murire în câteva stări terminale: preagonia, agonia și moartea clinică. Importanța pragmatică a acestei periodizări a procesului de murire constă în tactica terapeutică diferită a medicului în fiecare perioadă.

27.1. Stările terminale

Noțiunea de stare terminală a apărut de la denumirea latină *terminalis* – stare a organismului, care finisează viața, stare între viață și moarte.

Stările terminale prezintă procese patologice integrale, care marchează finalizarea vieții și tranziția de la viață la moarte. Stările terminale se asociază cu dereglarea vitalității organismului și micșorarea critică, până la valori incompatibile cu viața, a parametrilor homeostatici (presiunii arteriale, presiunii gazelor în sânge, temperaturii corpului, pH mediului intern și intracelular, indicilor metabolici).

În prezent este acceptată clasificarea stărilor terminale propusă de V.A.Negovski, la care se referă: preagonia, agonia și moartea clinică. În afară de acestea la categoria de stări terminale se mai referă și starea organismului resuscitat în urma reanimării.

Etiologia. Stările terminale au etiologie variată. Cauzele mai frecvente ale stărilor terminale și a morții subite sunt factorii mecanici (traumatismele), factorii fizici (temperatura înaltă și joasă, curentul electric), factorii chimici (toxine endogene și exogene), factorii biologici (infecțiile, parazitozele), factorii alergici (alergenele) și iatrogene (supradozarea medicamentelor).

Patogenia. Factorii patogeni enumerați provoacă moartea prin diferite căi de acțiune asupra organismului.

La acțiunea directă asupra creierului (acțiune neurotropă) se instalează insuficiența activității nervoase (coma) cu dereglări neurogene ale sistemelor vitale.

Acțiunea patogenă primară asupra aparatului respirator (factorii pneumotropi) conduce la insuficiența respiratorie cu leziuni hipoxice în sistemul nervos central și în organele altor sisteme vitale.

Afectarea primară a sistemului cardiovascular (factorii cardio- şi vasotropi) conduce la insuficienţă circulatorie generală cu hipoperfuzie, hipoxie şi hiponutriţie a creierului şi altor organe vitale.

Alterarea primară a ficatului de către factorii hepatotropi conduce la insuficienţa hepatică cu dismetabolisme generale (hipoglicemie, hipoproteinemie, hiperlipidemie, hiperamoniemie), dereglări acido-bazice, care alterează ulterior creierul şi alte organe vitale.

Afectarea primară a rinichilor exercitată de factorii nefropatogeni provoacă insuficienţa renală cu dishomeostazii generale în formă de dishidrii, dismineraloze, dishomeostazii acido-bazice, care alterează creierul şi alte organe vitale.

Astfel, indifrent de debut, în procesul tanatogenezei are loc încercuirea lanţului patogenetic în cercuri vicioase reverberatoare, autoamplificatoare, care în final şi conduc la moartea organismului.

Cauză frecventă directă a morţii este stopul cardiac.

Cauzele stopului cardiac pot fi divizate în două grupe – cardiogene şi necardiogene. La prima grupă se referă infarctul miocardic, dereglări grave ale ritmului cardiac, ruperea anevrismului postinfarctic, embolia arterelor coronariene. La grupa a doua se referă afecţiunile primare extracardiace ale sistemului respirator (insuficienţa respiratorie), dereglări de metabolism, dismineralozele (hiperkaliemia), dezechilibrul acido-bazic (acidoza, alcaloza), afecţiunile endocrine cu hipersecreţie sau insuficienţa hormonală. Hipoxia, hipercapnia, acidoza metabolică stau la baza perturbărilor grave de metabolism cardiac şi ca urmare predominant apar dereglări de exitabilitate, conductibilitate cu micşorarea concomitentă a capacităţii contractile a miocardului. Patogenia stopului cardiac este determinată în special de bilanţul electrolitic şi în primul rând de nivelul cationilor K^+ şi

Ca^{2+}. În stările terminale dereglările activității cardiace depind nu numai de valorile cantitative ale acestora, ci şi de raportul dintre ei, viteza de creştere a concentrațiilor lor, gradientul intra-extracelular. Astfel, hiperkaliemia cu o evoluție bruscă cu deficitul intracelular de K^+ cauzează fibrilații ventriculare. Creşterea treptată a concentrației de K^+ în plasma sangvină cauzează asistolie. La oprirea activității cardiace pe fundalul hiperkaliemiei se micşorează sau dispare completamente activitatea electrică a cordului şi capacitatea contractilă a lui, ceea ce determină o resuscitare cardiacă dificilă. La micşorarea concentrației de Ca^{2+} miocardul pierde capacitatea contractilă, fiind păstrată activitatea electrică (disocierea electro-mecanică).

Asistolia foarte frecvent este de origine neuroreflexă cu hipertonus vagal, care înhibă activitatea nodului sinusal. Stopul cardiac mai poate apărea şi prin intermediul reflexelor cauzate de excitarea altor organe ce posedă inervație vagală.

Foarte diverse sunt cauzele "morții anestezice". Astfel poate apărea oprirea reflexă a cordului drept consecință a atropinizării insuficiente a pacientului, a acțiunii cardiotoxice a barbituricelor sau acțiunii accentuate simpatomimetice a unor substanțe anestezice inhalatorii.

În afecțiunile traumatice însoțite de şoc posthemoragic un rol deosebit se atribuie excitației şi dereglărilor ulterioare ale activității SNC, stimulării sistemului simpatico-adrenal şi axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale. Glucocorticoizii secretați în abundență inițiază procese catabolice. Secreția presinaptică şi de către medulosuprarenale a catecolaminelor conduce la hipercatecolaminemie exagerată ("explozie catecolaminică"), care produce spasmarea vaselor colectoare şi a arteriolelor periferice. Acest mecanism reglator este orientat predominant spre sfincterele pre- şi postcapilare, care sunt completamente închise de catecolamine. Este foarte important faptul că această închidere are loc

în pofida influenţelor reglatorii asupra microcirculaţiei pH mediului interstiţial. În toate stările terminale însoţite de hipercatecolemie şi hipovolemie apar interrelaţii concurente între catecolamine şi pH al mediului. Până la un anumit grad al acidozei influenţele catecolaminice predomină – în consecinţă are loc închiderea sfincterelor pre- şi postcapilare cu reducerea microcirculaţiei, scăderea presiunii hidrostatice în capilare. Ca urmare lichidul interstiţial intră în patul vascular în cantităţi suficiente şi reduce pentru un anumit timp deficitul de volum sanguin circulant. Acest mecanism compensator, care poate asigura deficitul de până la 25% din volumul sanguin circulant, este foarte "costisitor" pentru organism, deoarece este asociat de reducerea progresivă a perfuziei ţesuturilor periferice. Consecutiv hipoperfuziei creşte acidoza, care şi este cauza ireversibilităţii acestor stări, deoarece în aceste condiţii sfincterele precapilare nu mai reacţionează la efectele stimulatorii catecolaminice şi se relaxează, în timp ce sfincterele postcapilare, mai sensibile faţă de catecolamine, rămân închise. În aceste condiţii sângele intră în capilare, însă refluxul din ele este stopat. În consecinţă presiunea hidrostatică în capilare creşte, ceea ce duce la extravazarea masivă a plasmei (apoi şi a celulelor sângelui) în spaţiul interstiţial. Astfel are loc sechestrarea sângelui în capilare şi a plasmei sanguine în spaţiul interstiţial. Progresiv se micşorează volumul sângelui circulant şi respectiv returul venos spre cord, ceea ce antrenează reducerea volumului sistolic şi a debitului cardiac. La acest moment orice terapie infuzională este ineficientă.

În cazurile, în care stopul cardiac a survenit în urma politraumatismului, traumelor grave craniene şi ale encefalului, hemoragiilor masive sau pe fundalul hipoxiei anterioare, posibilitatea restabilirii vitalităţii organismului este redusă.

În criza psihoemoţională mecanismul patogenetic al stopului cardiac este de asemenea determinat de hiperproducţia şi se-

creția în sânge a catecolaminelor. Astfel de stop al cordului anterior intact este o variantă favorabilă din punctul de vedere al eficacității reanimării și resuscitării complete a funcțiilor organismului.

Preagonia este o stare terminală a organismului drept consecință a hipoxiei și hipercapniei, în cadrul căreia au loc dereglări ale funcției cortexului, structurilor subcorticale și ale trunchiului cerebral caracterizate prin succesiunea proceselor de excitare inițială și inhibiție ulterioară. Mai întâi apare tahicardia, tahipneea urmate de bradicardie și bradipnee. Presiunea arterială progresiv scade până la valori critice (80–60 mm Hg). La începutul perioadei de preagonie apare o excitație motorie reflexă, care, însă, la acțiunea continuă a factorului patogen grăbește procesul de murire. În urma perioadei de excitație apar dereglări de conștiință, care se finisează cu coma hipoxică. Dereglările de conștiință corelează cu modificările electroencefalogramei (EEG). O dată cu instalarea hipoxiei scoarței cerebrale după o perioadă latentă, durata căreia depinde de rapiditatea dezvoltării deficitului de O_2, survine excitația motorie, manifestată pe EEG prin desincronizarea bioritmurilor.

După o scurtă perioadă de intensificare a ritmului alfa se înregistrează o diminuare a amplitudinii undelor pe EEG cu predominarea undelor delta de amplitudine înaltă înregistrate în lobul frontal al scoarței. Aceasta corespunde momentului, în care pacientul pierde cunoștința. O dată cu pierderea cunoștinței apar convulsiile, paroxisme tonice, rigiditale, însoțite de acte involuntare de micțiune și defecație. Cu cât coma este mai profundă cu atât activitatea delta se destramă mai mult și apar perioade de «tăcere bioelectrică » a creierului. Ulterior activitatea electrică a scoarței cerebrale dispare completamente.

Sistarea activității electrice a creierului are loc la micșorarea debitului sanguin cerebral aproximativ până la 15–16 ml la

fiecare 100 g de țesut nervos pe minut (ml/100g/min), iar depolarizarea membranelor celulelor nervoase ale scoarței cerebrale survine la debitul egal cu 8–10 ml/100g/min. La acest nivel de irigare creierul deja nu mai funcționează, însă se păstrează capacitatea de a fi readus la o funcționare normală în cazul restabilirii circulației cerebrale. Durata precisă a perioadei de hipoperfuzie, în care scoarța își menține funcția neafectată nu se cunoaște, însă la micșorarea debitului cerebral mai jos de 6 ml/100g/min în celulele scoarței cerebrale apar modificări morfologice.

În perioada preagonală cauzată de hemoragie are loc stimularea centrului respirator de impulsurile provenite din chimio- și baroreceptorii zonelor reflexogene vasculare – respirația devine profundă și accelerată, crește activitatea electrică a mușchilor inspiratori. Concomitent expirația devine activă cu participarea mușchilor gâtului, centurii scapulare, peretelui abdominal. O dată cu aprofundarea hipoxiei activitatea centrului respirator se inhibă, respirația devine mai rară și superficială, se micșorează activitatea electrică a tuturor mușchilor respiratori. În această perioadă pot apărea diferite tipuri de respirații periodice, cauza principală a cărora sunt leziunile hipoxice ale centrului respirator.

În perioada preagonală apar modificări în microcirculație, care se intensifică în perioada agonală și pot fi convențional împărțite în două stadii. În primul stadiu survin reacții compensatorii, din care face parte mărirea sensibilității arteriolelor la catecolamine și spasmul arteriolar, centralizarea circulației sanguine, mărirea frecvenței și amplitudinii contracțiilor succinte ale metarteriolelor și a sfincterelor precapilare. Astfel, compensarea este orientată spre mărirea reîntoarcerii venoase spre cord și menținerea hemodinamicii centrale. Totodată, aceste reacții, inițial compensatorii, dereglează perfuzia capilară, ceea ce determină apariția ischemiei tisulare, în pofida faptului că indicii hemodinamicii centrale sunt constanți. Reacțiile vasculare din al doi-

lea stadiu sunt consecință a acidozei tisulare, a acumulării de substanțe biologic active (de ex., serotonina, histamina, prostaglandine etc.) şi se manifestă prin staza în capătul venos al capilarului, reducerea refluxului venos, sechestrarea sângelui în capilare.

Reacțiile sistemului endocrin în stările terminale sunt similare cu cele din alte stări de stres şi care nu contribuie la tanatogeneză. Astfel, deja din perioada de preagonie creşte secreția şi concentrația în sânge a hormonilor cu efect catabolizant: catecolaminelor, somatotropinei, antidiureticelor (ADH), corticotropinei şi corticosteroizilor, glucagonului, hormonilor tiroidieni şi paratireotidinei. Aceşti hormoni mobilizează grăsimile, glucidele şi proteinele, iar prin activarea enzimelor respective contribuie la catabolismul nutrienților şi astfel intensifică energogeneza. În perioada preagonală substratul energetic principal al tesuturilor sunt acizii graşi, iar pentru țesuturile creierului rămâne glucoza. Concomitent cu excesul de hormoni catabolizanți scade secreția hormonilor anabolizanți: androgenilor, estrogenelor, insulinei şi consecutiv scade utilizarea periferică a glucozei. Catabolismul proteic intensificat în perioadele terminale modifică presiunea oncotică şi osmotică în țesuturi, conduce la dereglări hidroelectrolitice, acidoză, hiperuricemie, la intoxicația organismului cu produse intermediare şi finale ale metabolismului proteic grație scindării intense a bazelor purinice şi a acizilor nucleici. După hiperglicemia inițială urmează hipoglicemia cauzată de epuizarea rezervelor de glicogen din ficat şi insuficiența proceselor de gluconeogeneză.

După perioada preagonală survine pauza terminală a respirației. Pauza terminală este determinată de dispariția influențelor asupra centrului respirator al formațiunilor rostrale ale creierului. Durata ei este 1–4 minute şi se caracterizează prin încetinirea respirației, bradicardie, mai rar asistolia, pupilele sunt dilata-

te, nu reacţionează la lumină. Ulterior centrul respirator preia activitatea proprie, iar pauza terminală este succedată de agonie.

Agonia este o etapă a muririi organismului caracterizată prin predominarea activităţii regiunilor bulbare ale creierului. Unul din semnele clinice de bază ale agoniei este respiraţia terminală (agonală) survenită după pauza terminală şi caracterizată în primul rând prin mişcări respiratorii rare şi profunde ca rezultat al contracţiilor convulsive ale diafragmului şi a muşchilor scheletici inspiratori principali şi auxiliari. Aparent respiraţia pare a fi intensificată, însă în realitate ea este neefectivă şi slăbită. În această perioadă centrul respirator nu reacţionează la impulsaţiile aferente venite de la receptorii periferici. Pe fundalul "tăcerii bioelectrice" a scoarţei şi structurilor subcorticale poate apărea o intensificare a activităţii electrice a regiunii caudale a trunchiului cerebral, a formaţiunii reticulare, ceea ce poate restabili temporar activitatea bioelectrică a scoarţei, chiar cu revenirea cunoştinţei, însă sub acţiunea continuă a factorilor tanatogeni are loc încetarea proceselor de reglare bulbară. Agonia se termină cu un ultim inspir sau cu o ultimă bătaie a cordului şi survine moartea clinică. În cazul opririi bruşte a contracţiilor cardiace respiraţiile agonale pot fi păstrate încă câteva minute pe fundalul lipsei circulaţiei sanguine cerebrale.

Moartea clinică. Moartea clinică este o etapă încă reversibilă de murire a organismului, din care acesta mai poate fi reîntors la viaţă cu păstrarea integrităţii organismului şi valorii sociale a persoanei. Această perioadă se constată o dată cu oprirea contracţiilor cardiace, respiraţiei externe sau a ambelor funcţii concomitent. Oricare ar fi cauza nemijlocită a morţii clinice – stopul cardiac cu sistarea perfuziei pulmonare şi a organelor circulaţiei mari, dar cu păstrarea ventilaţiei pulmonare, sistarea ventilaţiei pulmonare cu păstrarea hemocirculaţiei sau oprirea concomiten-

tă a ambelor activități – în organism se instalează hipoxia, care şi este factorul patogenetic principal al procesului de murire.

Hipoxia gravă poate fi şi consecința măririi afinității hemoglobinei față de oxigen – atunci, când nu are loc disocierea oxihemoglobinei chiar şi în condițiile micşorării pH-ului sanguin. Acest mecanism explică persistența hipoxiei în cazul transfuziilor masive de eritrocite conservate, în care, pe măsura păstrării, se micşorează conținutul de 2,3-difosfoglicerat, ceea ce duce la creşterea afinității hemoglobinei către oxigen. În aceste condiții oxihemoglobina nu disociază şi nu cedează oxigenul. Astfel apare o hipoxie gravă a țesuturilor pe fundalul minut-volumului normal şi al concentrației mărite a oxigenului în sângele arterial şi cel venos.

Imediat după stopul cardiac şi sistarea perfuziei celulele utilizează oxigenul din sânge, lichidul interstițial şi hialoplasmă, rezervele de energie înmagazinată intracelular în formă de substanțe macroergice, ceea ce menține un timp activitatea vitală a celulei. Parțial energia necesară este furnizată de comutarea metabolismului pe cale anaerobă cu acumularea progresivă de acid lactic. Astfel, acidoza metabolică conduce la micşorarea pH în sângele arterial până la 7,0, iar în cel venos – chiar până la valoarea de 6,96.

La epuizarea rezervelor energetice şi ale energogenezei anaerobe survin leziuni celulare hipoxice, hipoenergetice, acidotice, dezelectrolitice cu afectarea predominantă a membranei citoplasmatice, a mitocondriilor, reticulului endoplasmatic, aparatului lizozomal cu consecințele respective. Inițial leziunile celulare poartă caracter reversibil, însă ulterior survine necroza celulară ireversibilă. Necroza celulară este linia de demarcație a morții clinice de moartea biologică.

În perioada morții clinice pe ECG se înregistrează complexe cardiace dezorganizate, oscilații fibrilante cu o frecvență şi

amplitudine descrescândă, lipsa caracterelor specifice pentru complexele QRS şi a undei T.

După oprirea respiraţiei procesele metabolice aerobe se reduc brusc, se aprofundează hipoxia, se intensifică glicoliza anaerobă. Durata morţii clinice este determinată în primul rând de rezistenţa scoarţei cerebrale la hipoxie. Scoarţa cerebrală este cea mai sensibilă structură la deficitul de oxigen. În experiment s-a demonstrat că primele dereglări funcţionale în neuroni apar deja peste câteva secunde după instalarea hipoxiei, iar modificările morfologice – peste 2–3 minute. Structurile subcorticale, cerebelul poate rezista în condiţii de anoxie de la 5–6 până la 10–15 minute, trunchiul cerebral şi măduva spinării îşi păstrează reversibilitatea dereglărilor metabolice timp de 30–45 min.

Leziunile neuronilor corticali încep peste cca 2–3 minute cu necroza acestora peste 5–6 minute după instalarea morţii clinice. În afară de aceasta durata morţii clinice mai depinde şi de durata stărilor terminale precedente, intensitatea funcţionării anterioare a organismului, temperatura corpului în procesul muririi. Astfel, în condiţii de hipotermie artificială durata morţii clinice la animale poate fi prelungită până la 2 ore datorită reducerii vitezei reacţiiilor oxidative din SNC, cerinţelor reduse de oxigen şi utilizării economе, a adaptării metabolice. În caz de hemoragie masivă combinată cu o traumă, durata morţii clinice este practic egală cu zero, deoarece pe fundalul şocului algic, hipovolemiei şi hipotensiunii arteriale necroza celulară în organele vitale, inclusiv în scoarţa cerebrală, poate surveni încă până la oprirea activităţii cardiace. Or, necroza celulară pune începutul morţii biologice. Din acest moment organismul îşi încetează existenţa în calitate de entitate biologică şi socială, activitatea vitală mai menţinându-se doar la nivel de organe. Acest fapt – păstrarea viabilităţii organelor după moartea organismului integru stă la

baza prelevării organelor pentru transplantare după moartea clinică.

27.2. Moartea biologică

Moartea biologică este starea ireversibilă în procesul de murire, stadiul final de existență şi începutul dezintegrării organismului ca sistem integru, viabil. Diagnosticul morții biologice se face numai în baza înregistrării modificărilor ireversibile în lobii frontali ai creierului, ceea ce este dificil de efectuat în primele ore după moartea clinică. Actualmente diagnosticul morții creierului se bazează pe înregistrarea lipsei respirației şi activității cardiace, a reflexiei totale, micşorării temperaturii corpului, opacității şi uscăciunii corneei, deformației pupilei la atingerea globilor oculari, apariției petelor cadaverice, rigidității cadaverice, înregistrarea liniei izoelectrice în emisferele frontale pe electroencefalogramă („tăcerea bioelectrică") timp de 3 ore. Aceste semne apar aproximativ peste 2–4 ore după moartea clinică. Ireversibilitatea pierderii funcțiilor organismului este determinată de hipoxia progresivă persistentă, care conduce la leziuni celulare hipoxice şi necroză celulară. Resuscitarea îndelungată sau întârziată (peste 5–6 minute după moartea clinică) poate readuce la viață organismul, însă fără de restabilirea structurilor pierdute ireversibil. Aceasta se referă în primul rând la scoarța emisferelor mari ale creierului, cea mai sensibilă față de hipoxie, ale cărei celule mor deja peste 5–6 minute după sistarea furnizării oxigenului. În cazurile de resuscitare reuşită deja după moartea scoarței cerebrale organismul readus la viață nu-şi păstrează funcțiile corticale – activitatea nervoasă superioară, activitatea reflex condiționată, sistemul II de semnalizare, comportamentul psihoemotiv şi intelectul. Persoana pierde capacitatea de a gândi, memoria, vorbirea, citirea, toate informațiile şi deprinderile practice însuşite pe parcursul vieții, întorcându-se la nivelul acti-

vitații nervoase a nou-născutului. În acest caz are loc restabilirea parțială a viabilității unor organe şi sisteme, însă fără restabilirea integrității structurale şi funcționale a organismului.

O dată cu progresarea morții biologice are loc expansia proceselor necrobiotice până la moartea ultimei celule – din acest moment organismul se transformă într-o entitate nouă – materie moartă.

27.3. Principiile patogenetice de resuscitare

Mecanismele tanatogenetice-cheie sunt hipoxia, hiponutriția, acidoza metabolică, sistarea funcțiilor vitale şi leziunile ireversibile în organe. Mecanismele de resuscitare a organismului în perioada modificărilor reversibile urmăresc corecția hipoxiei, a energogenezei, înlăturarea acidozei, restabilirea funcțiilor vitale – a respirației externe şi activității cardiace. Aceste obiective sunt realizate prin restabilirea perfuziei, în primul rând a organelor vitale (circulația pulmonară, cordul şi creierul), prin ventilația alveolară asistată şi prin arterializarea sângelui în circulația pulmonară. În urma perfuziei organelor cu sânge arterializat este lichidată hipoxia, hiponutriția, acidoza metabolică, se restabileşte energogeneza, are loc reparația leziunilor celulare reversibile cu restabilirea funcțiilor celulare şi a celor vitale ale organismului, activitatea centrului respirator şi activitatea cardiacă.

Complexul de procedee pentru resuscitarea organismului în perioada morții clinice constituie aşa-numita « resuscitare cardio-pulmonară şi cerebrală » (Peter Safar,1984). Conform acestui concept resuscitarea este periodizată în trei stadii : stadiul I – oxigenarea de urgență şi menținerea elementară a vieții, stadiul II – menținerea ulterioară a vieții şi stadiul III – menținerea durabilă a vieții.

Stadiul I include ventilația alveolară artificială (prin orice metodă, de preferință prin intubația traheei, insuflarea aerului în gură sau nas), şi menținerea perfuziei sanguine prin masajul cordului (direct sau indirect). Masajul extern al cordului poate asigura presiunea arterială de pic de aproape 100 mm Hg şi debitul cardiac în valori de 10–30% de la normal (minimul necesar pentru creier). Eficacitatea acestui procedeu este apreciată prin restabilirea pulsului pe carotide, restabilirea activității cardiace timp de 1 minut, reacția pupilelor la lumină.

În stadiul II, după restabilirea circulației sanguine de sine stătătoare, continuă masajul cardiac şi ventilația artificială până la restabilirea pulsului normal şi a presiunii sanguine arteriale normale. În plus, dacă apare necesitatea, se efectuează infuzii intravenoase de lichide perfuzabile (restabilesc volemia), se administrează adrenalină (stimulează receptorii alfa- şi beta, măresc rezistența periferică vasculară, posedă acțiune pozitivă ino- şi batmotropă). Administrarea bicarbonatului de sodiu urmăreşte lichidarea acidozei tisulare, restabilirea reactivității receptorilor adrenergici la acțiunea adrenalinei. Totodată este necesar de ținut cont că bicarbonatul contribuie la degradarea adrenalinei. Infuzia soluțiilor de calciu măreşte excitabilitatea şi contractibilitatea miocardului, însă pot provoca stopul cardiac în sistolă. Administrarea lidocainei are drept scop înlăturarea extrasistoliei, tahicardiei, fibrilației, care însoțesc frecvent moartea clinică. Se utilizează de asemenea cardiotonicele şi vasoconstrictoarele (izadrină, dopamină).

În stadiul al III-lea se efectuează terapia intensivă post-reanimațională orientată spre restabilirea funcțiilor cerebrale: menținerea normotenziei, normovolemiei şi perfuziei, a oxigenării adecvate a sângelui, normotermiei, echilibrului acido-bazic şi onco-osmotic, continuă terapia cu anestezice, relaxante, anticonvulsive, se efectuează alimentația parenterală.

Se consideră că reanimarea poate fi sistată în caz de moarte a miocardului constatată prin asistolie electrică timp de 30 minute (asistolia mecanică în asociație cu păstrarea activității electrice a cordului permite efectuarea reanimării). Un alt reper pentru sistarea reanimării este moartea cerebrală – lipsa activității electrice a creierului, midriaza şi lipsa reflexelor pupilei la lumină, lipsa reacțiilor şi a mişcărilor de sine stătătoare timp de 1–2 ore după restabilirea hemodinamicii, hipotensiunea persistentă.

În procesul de reanimare capacitatea de utilizare a oxigenului este diferită în scoarța cerebrală şi alte organe: procesele metabolice din scoarța cerebrală se restabilesc mai târziu, în timp ce în alte organe chiar din primele minute de resuscitare gradul de utilizare a oxigenului creşte cu 35–50%. Acest proces compensator restituie deficitul de oxigen datorat țesuturilor, care s-a creat în timpul ischemiei. Aportul de oxigen către țesuturi constituie momentul decisiv în cadrul resuscitării, în caz contrar este foarte mare riscul progresării hipoxiei cu dezvoltarea leziunilor celulare ireversibile şi necrozei celulare.

De menționat că reoxigenarea țesuturilor hipoperfuzate poate iniția formarea radicalilor liberi – superoxid anion radicalul, radicalul hidroxilic, peroxidul de hidrogen, oxigenul singlet, care stimulează procesele de peroxidare a lipidelor şi provoacă leziuni celulare până la necroză (paradoxul oxigenului).

Pentru a mări potențialul de supraviețuire a creierului de rând cu hipotermia, oxigenarea adecvată, se mai utilizează şi glucoza, care este sursa energetică principală pentru SNC, unde în condiții normale aproximativ 95% din toată energia este extrasă din glucide în ciclul acizilor tricarboxilici. Cu toate acestea în experiența pe animale de laborator s-a demonstrat, că infuziile de glucoză în timpul resuscitării măreşte letalitatea animalelor. Aceasta se explică prin faptul că glucoza nimerind în zonele is-

chemiate ale creierului se include în glicoliza anaerobă cu formarea unor cantităţi mari de acid lactic.

Restabilirea metabolismului necesită corecţia statutului endocrin – normalizarea concentraţiei hormonilor catabolizanţi cu creşterea concentraţiei hormonilor anabolizanţi. Semnificaţia acestui fenomen este aprovizionarea proceselor reparative în perioada de restabilire şi de reconvalescenţă a organismului.

În procesul de resuscitare pot apăre diferite dereglări de reperfuzie. În timpul ischemiei ţesuturilor are loc acumularea radicalilor liberi, formelor active ale oxigenului şi produşilor peroxidării lipidelor (hidroperoxizii lipidici, aldehidele, acetaldehidele, cetonele), a toxinelor celulare. Astfel, dereglările de reperfuzie sunt legate de restabilirea circuitului sanguin cu eliminarea în sânge a compuşilor toxici din regiunile ischemiate şi afecţiunea tuturor organelor, ceea ce poate cauza o insuficienţă poliorganică postreanimatorie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cazacu Porfirie. Fiziopatologie – 1000 teste la computer. C.E.P. *Medicina* al USMF, Chişinău, 1998, 315 p.
2. Cobâleanschi L., Cazacu P., Lutan V., Ţuşco V. Dicţionar explicativ fiziopatologic român-rus-francez. Chişinău, Ştiinţa, 1993, 270 p.
3. Colev-Luca Veronica. Fiziopatologie generală. Universitatea de Medicină şi Farmacie " Gr. T. Popa" Iaşi, 2000, 500 p.
4. Curcă Dumitru. Fiziopatologia generală, Editura fundaţiei "România de mâine", Bucureşti, 1999, 330 p.
5. Hăulică Ion. Fiziologie umană. Editura medicală, Bucureşti, 1989, 120 p.
6. Olinescu Radu. Radicali liberi în fiziopatologia umană. Editura tehnică, Bucureşti, 1994, 206 p.
7. Saragea M. Fiziopatologie. Vol. I. Editura Academiei Republicii Socialiste România, 1981, 505 p.
8. Адо А.Д. Вопросы общей нозологии. Москва, "Медицина", 1985, 230 с.
9. Адо А.Д. Патологическая физиология. Москва, "Триада-Х", 2001, 570 с.
10. Джонсон П. Периферическое кровообращение (под ред. Г.И. Косицкого), Москва, "Медицина", 1982, 440 с.
11. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. Москва, "Медицинская книга", 2000, 200 с.
12. Зайко Н.Н. Патологическая физиология. Киев, "Вища школа", 1985, 545 с.
13. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. "Элби – СПБ". Специальная литература, Санкт-Петербург, 1999, 550 с.
14. Климанов В.В., Садыков Ф.Г. Клиническая патофизиология детского возраста. Санкт-Петербург, "Сотис Лань". 1997, 150 с.
15. Литвицкий П.Ф. Патофизиология, Москва, "Медицина", 1997, 752 с.
16. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека (перевод с англ. В.З. Горкина). Москва, "Мир", 1980, 350 с.
17. Метаболические механизмы гипербарической оксигенации. Под ред. А. Н. Леонова. Воронеж, 1980, 186 с.
18. Петров И.Р., Чернух А.М . Руководство по патологической физиологии. М., "Медицина", 1966, 450 с.
19. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания. Москва, "Медицина", 1991, 360с.
20. Ройт А. Основы иммунологии. Москва, "Мир", 1991, 307 с.
21. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. Москва, "Медицина", 1997, 600 с.
22. Северин Е.С. Биохимические основы патологических процессов. Москва, "Медицина", 2000, 300 с.
23. Соколянский И.Ф. Напряжение кислорода в тканях при гипероксибарии. Киев, 1983, 191с.
24. Струков А. И., Серов В. В., Саркисов Д.С. Общая патология человека. Москва, "Медицина", 1982, 650 с.
25. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней. Москва, "Медицина", 1982, 450 с.

Com. 1500
Firma editorial-poligrafică "Tipografia Centrală",
MD-2068, Chişinău, str. Florilor, 1
tel. 43-03-60, 49-31-46
Ministerul Culturii al Republicii Moldova
Direcţia Edituri, Poligrafie şi Aprovizionare cu Cărţi